

Thrombelastographische
und andere Gerinnungsuntersuchungen
bei Lebercirrhosen

Inaugural-Dissertation
zur Erlangung des Doktorgrades der Medizinischen Fakultät
der Justus-Liebig-Universität Gießen

vorgelegt von

ERNST SLAVIK
aus Tetschen

Gießen 1969

AUS DER MEDIZINISCHEN KLINIK U. POLIKLINIK
DER JUSTUS LIEBIG-UNIVERSITÄT GIESSEN

DIREKTOREN: PROF. DR. MED. H. J. DENGLER
PROF. DR. MED. H. KÜHN
PROF. DR. MED. H. G. LASCH

THROMBELASTOGRAPHISCHE UND ANDERE GERINNUNGSUNTERSUCHUNGEN BEI
LEBERCIRRHOSEN.

INAUGURAL-DISSERTATION
ZUR ERLANGUNG DES DOKTORGRADES
DER
MEDIZINISCHEN FAKULTÄT
DER
JUSTUS LIEBIG-UNIVERSITÄT
GIESSEN

VORGELEGT VON
ERNST SLAVIK
AUS TETSCHEN
GIESSEN 1969



DEKAN: PROF. DR. MED. E. HABERMANN

REFERENT: PROF. DR. MED. M. -H. HÖRDER

KORREFERENT: PROF. DR. MED. H. G. LASCH

Herrn Prof. Dr. med. M.-H. H ö r d e r danke ich für
die freundliche Überlassung des Themas und für die hilfs-
bereite Unterstützung, die er mir jederzeit zukommen ließ.



Digitized by the Internet Archive
in 2026

https://archive.org/details/IA41545915_0082

INHALTSVERZEICHNIS:

	Seite
I. <u>ALLGEMEINER TEIL</u>	1
1.) Die Gerinnungsstörungen bei Lebercirrhosen	1
2.) Die Problemstellung der Arbeit	5
II. <u>MATERIAL UND METHODIK</u>	8
1.) <u>Bestimmungsmethoden</u>	
A.) Die Thrombelastographie	8
B.) Die Thromboplastinzeit nach QUICK und die Bestimmung der Faktoren V und VII	19
C.) Die Fibrinogenbestimmung	20
D.) Die Fibrinplattenmethode	20
E.) Der Euglobulin-Lysetest	20
F.) Die Zählung der Thrombozyten im Phasenkontrast	21
G.) Das Silikonisieren der Glasgefäße	21
2.) <u>Das Untersuchungsgut</u>	22
A.) Normalpersonen	22
B.) Lebercirrhosen	24
3.) <u>Auswertung und statistische Methoden</u>	26
III. <u>ERGEBNISSE:</u>	27
1.) <u>des methodisch experimentellen Teils:</u>	
A.) Der Fehler des Apparates	27
B.) Die Normalwerte der Thrombelasto- graphie	27

II

	Seite
C.) Die Fibrinolyse bei 37°C und 42°C	27
D.) Die anderen Normalwerte	35
2.) <u>des klinisch experimentellen Teils:</u>	36
A.) Die Thrombelastographie bei Lebercirrhosen	36
B.) Weitere Gerinnungsuntersuchungen bei Lebercirrhosen	39
a.) Die Thrombozyten	
b.) Die Gerinnungsfaktoren V und VII und der QUICK-Wert	41
c.) Das Fibrinogen	42
d.) Die Euglobulin-Lysezeit und die Messung der Fibrinolyse mit der Fibrinplattenmethode	42
IV. <u>DISKUSSION DER ERGEBNISSE:</u>	
1.) des methodisch experimentellen Teils	45
2.) des klinisch experimentellen Teils	51
V. <u>ZUSAMMENFASSUNG</u>	57
VI. <u>LITERATURVERZEICHNIS</u>	60

I. ALLGEMEINER TEIL:

1.) Die Gerinnungsstörungen bei Lebercirrhosen:

Mitteilungen über Gerinnungsstörungen bei Lebercirrhosen, die durch die große Blutungsneigung dieser Patienten eine besondere klinische Bedeutung haben, sind zahlreich.

Untersucht wurden in den meisten Fällen die Veränderungen der Gerinnungsfaktoren der Prothrombingruppe, die als Bildungsstörungen gedeutet wurden (58, 60, 64, 94) und die Fibrinolyse, die zumeist als primär angesehen wurde (24, 33, 35, 58, 62, 69, 74, 94, 97, 109, 119, 122). Die Verbrauchskoagulopathie als neuer Begriff in der Diskussion dieser Gerinnungsstörungen, erklärt sowohl die Verminderung der Gerinnungsfaktoren der Prothrombingruppe als auch die Steigerung der Fibrinolyse (8, 27, 53, 54, 55, 76, 78, 80, 81, 101, 103, 106, 107, 123). Somit können wir die Gerinnungsstörungen bei Lebererkrankungen in drei Gruppen einteilen:

- 1.) Bildungsstörungen von Gerinnungsfaktoren der Prothrombingruppe auf Grund verminderter Leberparenchymfunktion.

- 2.) Durch die verminderte Clearance-Funktion des retikuloendothelialen Systems der Leber für die Gerinnungsaktivatoren und -inhibitoren verursachte Störungen.
- 3.) Störungen auf Grund einer verminderten Leberdurchblutung und Strömungsgeschwindigkeit des Blutes, wobei es zu einer Umsatzstörung im Sinne einer kontinuierlich ablaufenden intravasalen Gerinnung, zur Verbrauchskoagulopathie, kommt.

Zur intravasalen Gerinnung kommt es bei Lebercirrhosen durch eine Störung der Zirkulation als Folge einer verminderten Leberdurchblutung des Cirrhotikers.

Die Durchblutungsgröße ist dabei von 1500 ml/min. beim Normalen auf 1200 ml/min. beim Cirrhotiker herabgesetzt. Sie ist nach portocavalem Shunt noch weiter auf 850 ml/min. vermindert (12, 56, 112).

Diese verringerte Durchströmungsgröße führt über eine Stase zur Gerinnung, wobei die eingeschränkte Clearance-Funktion des Leber-RES für die Gerinnungsaktivatoren und eine Minderung der Plättchenfunktion (13) dieses System ebenfalls beeinflussen dürften. Die Drosselung

der Durchblutung dürfte auch auf die Fibrinolyse nicht ohne Einfluß sein, da JANUSZKO am Kaninchen bei Drosselung der portalen Leberdurchblutung ein Ansteigen der fibrinolytischen Aktivität beobachtete. Er vermutete eine verminderte Inaktivierung des von der Niere gebildeten Plasminogenaktivators. Die Beziehungen zwischen Fibrinolyse und intravasaler Gerinnung sind schematisch in Abbildung 1 zusammengestellt.

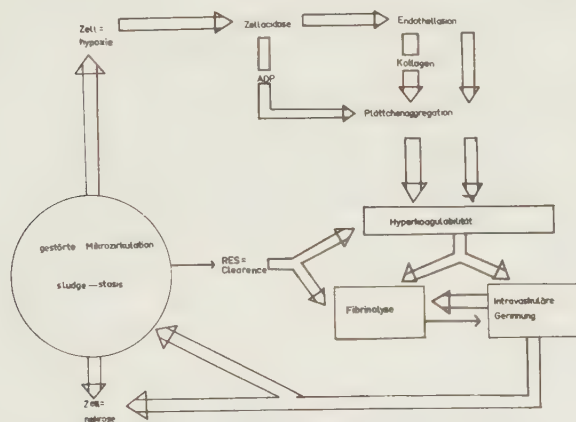


Abb. 1: (gering modifiziert nach HEENE): Verbrauchskoagulopathie und Fibrinolyse/gestörter Mikrozirkulation.

Für die Fibrinolyse kommen als Ursachen in Betracht:

1.) Die Verbrauchskoagulopathie:

Es kommt dadurch zur sekundären Fibrinolyse.

2.) Die verminderte Clearance-Funktion des Leber-RES für die Aktivatoren des fibrinolytischen Systems (55, 107).

3.) Eine Vermehrung der Aktivator-Freisetzung (35, 122).

Das fibrinolytische System wird durch die Aktivierung von Plasminogen durch Aktivator in Gang gesetzt.

Plasmin ist im Blut an das Antiplasmin gebunden und kreist in dieser reversiblen Bindung. Bei Kontakt mit gebildetem Fibrin wird es freigesetzt und bewirkt dessen Lyse (113).

Zusammenfassend können als Kriterien der Verbrauchskoagulopathie gelten:

ein Abfall der Thrombozyten, des Faktors V und VIII und des Fibrinogens. Dabei tritt im Thrombelastogramm eine kleinere maximale Thrombuselastizität auf.

Gleichzeitig kann die Fibrinolyse gesteigert sein, die am einfachsten mit der Thrombelastographie (wenn sie stärkergradig ist), dem Euglobulin-Lysetest oder der Fibrinplattenmethode gemessen wird.

(Einzelheiten im methodischen Teil).

2.) Die Problemstellung der Arbeit:

Im Jahre 1948 beschrieb HARTERT zum ersten Mal eine Methode, die es ermöglichte, den Gerinnungsvorgang in allen Phasen zu verfolgen:

die Thrombelastographie.

Als Maß für die Analyse des Gerinnungsvorganges benutzte er dabei die Gerinnselelastizität, deren Veränderungen mechanisch gemessen und mit Hilfe eines Photokymographen kontinuierlich registriert wurden. Alle bis dahin bekannten Methoden der Gerinnungsanalyse erfaßten nur Ausschnitte dieses komplizierten Ablaufs, nie jedoch den Gesamtprozeß in allen Phasen einschließlich Retraktion und Fibrinolyse. Eine Messung folgender Parameter in ein und demselben Vorgang wurde damit ermöglicht:

- 1.) fortlaufende Bestimmung der Viskosität.
- 2.) fortlaufende Bestimmung der Gerinnselelastizität.
- 3.) fortlaufende quantitative Aufzeichnung der Retraktionsvorgänge.
- 4.) fortlaufende Messung der Fibrinolyse.
- 5.) Erkennung kritischer Zeitpunkte im Gerinnungsablauf, wie Beginn der Gerinnung, Ende der produktiven Gerinnungsphase und der Zeitpunkt der vollständigen Lyse des Gerinnsels (43, 44).

Seit der Einführung durch HARTERT liegen viele Arbeiten über die Thrombelastographie, auch im Zusammenhang mit Lebererkrankungen, vor (14, 54, 55, 60, 64, 70, 89, 107), jedoch zeigt sich bei näherer Betrachtung oft eine unterschiedliche Technik: es wurden Citratblut und Oxalatblut verschiedener Konzentrationen verwandt, mit verschiedenen Mengen und Konzentrationen an Kalziumchlorid rekalkifiziert, Citrat-Plasma oder -Vollblut und auch Nativblut benutzt. So erscheint es notwendig, an den Beginn einer Arbeit über Thrombelastographie eine genaue Definition der Normalwerte für die in unserem Labor angewandten Methoden zu stellen.

Im Zusammenhang mit Gerinnungsstörungen bei Lebererkrankungen, insbesondere bei Lebercirrhosen wurden drei Formen beschrieben, nämlich die Bildungsstörungen von Gerinnungsfaktoren auf Grund der geschädigten Leberparenchymfunktion, die Fibrinolyse und in letzter Zeit die Verbrauchskoagulopathie. Die Thrombelastographie bietet sich, - da sie den gesamten Gerinnungsablauf erfaßt und nicht wie andere Methoden nur bruchstückhafte Momentaufnahmen zeigt, - zum Studium der Blutgerinnung bei Lebererkrankungen geradezu an. In der vorliegenden Arbeit soll untersucht werden, wie weit sich der Schweregrad einer Lebercirrhose bereits aus dem Thrombelastogramm ablesen läßt und ob sich Korrelationen zwischen der Thrombelasto-

graphie und anderen Gerinnungsanalysen feststellen lassen. In Vorversuchen konnte dabei festgestellt werden, daß bei gleichzeitiger thrombelastographischer Registrierung bei 37° C (allgemein übliche Küvettentemperatur) und 42° C, die Fibrinolyse bei der höheren Temperatur stark beschleunigt wurde. Da das Thrombelastogramm normalerweise nur bei stärkeren Fibrinolysen eine vollständige Vereinigung der beiden Kurvenschenkel zeigt, haben wir diese Erweiterung der Methodik in unsere Untersuchungen eingeschlossen.

Zusammenfassend stellen sich folgende Fragen:

- 1.) Sind Korrelationen zwischen dem Schweregrad einer Lebercirrhose und den thrombelastographischen Meßwerten zu finden?
- 2.) Wie verhalten sich die Faktoren V und VII, die Thromboplastinzeit nach QUICK, das Fibrinogen, die Thrombozyten, der Euglobulin-Lysetest und die Fibrinolyse bei Messung mit der Fibrinplattenmethode?

II. MATERIAL UND METHODIK:

1.) Bestimmungsmethoden:

Bei der Beschreibung der Methodik werden wir nur auf die Thrombelastographie näher eingehen. Die anderen Methoden werden nur im Prinzip erklärt, Einzelheiten sind der Literatur zu entnehmen.

A) DIE THROMBELASTOGRAPHIE:

a) Methode:

Die Thrombelastographie ist eine Methode, die es erlaubt, den Ablauf der Gerinnung in allen Phasen zu verfolgen. HARTERT (46-54) ging dabei von der Überlegung aus, daß das Aneinanderlegen der Fibrinmoleküle bei der Gerinnung überwiegend eine Änderung des elastischen Widerstandes bewirkt. Es galt eine Einrichtung zu entwickeln, die das Gerinnsel einer möglichst geringen mechanischen Beanspruchung aussetzt deren Meßkraft eindeutig die Thrombuselastizität erfaßt, die alle Thrombusanteile gleich lang dehnt und dabei selbst reibungsfrei arbeitet. Er entwickelte den Thrombelastographen, der nach folgendem Prinzip arbeitet:

Eine Küvette aus poliertem V₂-A Stahl wird mit der zu untersuchenden Blut- oder Plasmaprobe gefüllt. In diese Küvette hinein hängt ein Stempel (s. auch Abb. 2) aus dem gleichen Material an einem Torsionsdraht, an dem ein Spiegel befestigt ist. Eine Lichtquelle wirft einen Strahl über einen Spiegel auf den Photokymographen. Die Küvette (in einem Heizblock mit normalerweise 37° C) wird kontinuierlich um einen Winkel von 4°45' hin- und herbewegt. Um einen Sauerstoffzutritt zu vermeiden, wird das Blut, das sich zwischen Küvettenwand und Stempel befindet, mit Paraffinöl überschichtet. Bei ungeronnenem Blut erfolgt kein Lichtzeigeraus-
schlag, da der Viskositätseinfluß auf das System gering ist.

Bilden sich nun Fibrinmoleküle aus, sie sind evtl. schon a priori durch die Oberflächenattraktion des Stempels radiärsymmetrisch ausgerichtet (23), so wird das System Stempel-Torsionsdraht-Lichtzeiger mitbewegt.

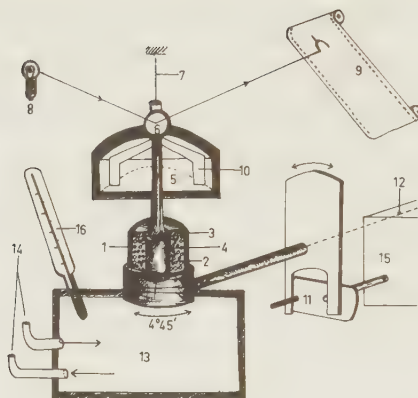


Abbildung 2: Das Prinzip des Thrombelastographen (modifiziert nach HARTERT):

- 1: Küvette aus V_2A -Stahl
- 2: Untersuchungsmaterial (z.B. Blut)
- 3: Paraffinölüberschichtung
- 4: Stempel
- 5: Öldämpfung
- 6: Spiegel
- 7: Torsionsdraht
- 8: Lichtquelle
- 9: Photokymographion
- 10: Dämpfungsflügel der Öldämpfung
- 11: Excenter
- 12: Achse der Kammerbewegung
- 13: Heizungsblock
- 14: Anschlüsse für den Haake-Thermostat bei Wasserkühlung
- 15: Motorblock für Excenter- und Küvettenbewegung
- 16: Wasserthermometer

Die Lichtzeigerbewegungen werden auf Photopapier so projiziert, daß der maximale Ausschlag (bei absolut fester Verbindung zwischen Stempel und Küvette) 100 mm beträgt. Die photokymographische Registrierung erfolgt mit einem Synchronmotor, der das Papier um 2 mm in der Minute weiterbewegt.

Die Lichtzeigerbewegung zeigt Abbildung 3, wobei die Verweildauer des Ausschlags an den Endpunkten von einer Sekunde auf die Empfindlichkeit des Papiers so berechnet ist, daß nur dieser Endpunkt, nicht dagegen der Zeigerdurchlauf registriert wird.

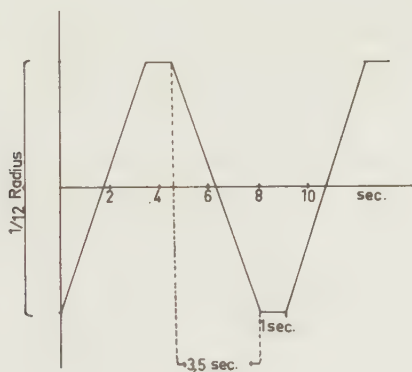


Abbildung 3: Schematische Darstellung der Lichtzeigerbewegung des Thrombelastographen

Dadurch entstehen die charakteristischen Kurven, die Thrombelastogramme. (s. a. Abb. 4). Ungeronnenes Blut hinterläßt eine gerade Linie, bis - mit zunehmender Gerinnung - , eine Auslenkung des Torsionsdrahtes (und damit des Lichtzeigers) erfolgt. Dabei teilt sich die Kurve in zwei Schenkel. Haben sie ihren maximalen Abstand voneinander erreicht, so spricht man von der "maximalen Thrombuselastizität". Mit beginnender Erschlaffung des Gerinnsels (Retraktion) nähern sich die beiden Kurvenschenkel wieder etwas aufeinander zu.

In einem Thrombelastographen befinden sich drei solcher voneinander unabhängiger Systeme, so daß drei gleichzeitige Bestimmungen in einem Apparat möglich sind. Bei unseren Untersuchungen wurden zwei Thrombelastographen der Firma HELLIGE (Freiburg/Breisgau) benutzt, einer mit einem elektrisch beheizten normalen Heizblock (37°C) und einer mit einem Flüssigkeitsumwälzthermostaten der Firma GEBR. HAAKE (Berlin) (42°C). Dieser Thermostat war über ein Kontaktthermometer stufenlos von 0°C - 100°C regelbar. Geeicht wurde er durch eine direkte Messung der Küvetteninnentemperatur.

Die Reinigung der Küvetten wurde, nachdem die von HARTERT (42) angegebene Methode mit Bariumsulfatbrei bei einleitenden Versuchen einen hohen Prozentsatz artefizieller Abrisse brachte (wahrscheinlich durch Spuren des Bariumsulfatbreis), mit dem Detergens Decodylnatriumsulfat (Natriumlaurylsulfat) (SCHUCHARDT, München) in 20 %iger Lösung vorgenommen. Anschließend muß durch sorgfältige Spülung mit Aqua dest. das Mittel vollständig entfernt werden. Bei der Blutentnahme in innenpolierten V₂A-Stahlkanülen wurde, zur Vermeidung von Stauungsfibrinolyse (1, 10, 118) auf eine kurze Stauung geachtet. Die Küvetten wurden bei Nativblutbestimmungen in einem Transportthermostaten (98, Firma HELBIG, Freiburg) befördert. Wir benutzten den Thermostaten bei Zimmertemperatur und nicht vorgewärmt (5, 65). Bei der Verwendung von Citratblut 1 : 10 (3,8 % Natriumcitrat) rekalkifizierten wir 0,6 ml Blut mit 0,4 ml m/16 CaCl₂. Die Latenzzeit bis zum Einschalten der Registrierung betrug hierbei 2 min., bei Nativblut 5 min.

b) Auswertung:

Gemessen wurden bei jedem Thrombelastogramm folgende Größen: r , k , Am , T , m , g , I .

War eine Fibrinolyse vorhanden, so bestimmten wir den Lyseindex $1/L \times 10^{-4}$. Zusätzlich wurde bei einer Reihe von Thrombelastogrammen die Größe PE erfaßt. Abbildung 4 zeigt die Meßwerte.

r bedeutet dabei die Reaktionszeit. Es schließt die Latenzzeit bis zum Einschalten der Registrierung ein. Sie wird, wie die meisten Werte, in Millimeter angegeben. Eine Umrechnung in Minuten kann durch einfache Halbierung dieser Werte erfolgen. Der Wert r charakterisiert die Gesamtheit der Vorgänge die die Koagulation des Fibrinogen vorbereiten (83).

k ist die absolute Gerinnselbildungsgeschwindigkeit (42). Es beginnt mit dem Ende von r und endet mit einem Lichtzeigerausschlag von 20 mm. Die Addition von r und k erlaubt eine grobe Aussage über den Verlauf der Vor- und I. Phase der Gerinnung.

Am Der maximale Lichtzeigerausschlag, gemessen von Innenkante zu Innenkante, wird auch als "maximale Amplitude" bezeichnet. Er ist ein Ausdruck der Thrombuselastizität. Dabei ist jedoch das Verhältnis

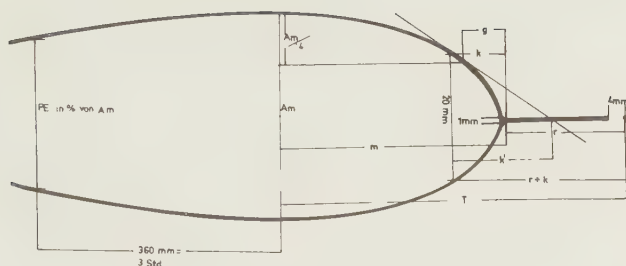


Abbildung 4: Die im Thrombelastogramm gemessenen Werte (Erklärung im Text).

des Ausschlages A zum Elastizitätsmodul (ϵ) nicht linear. Zu seiner Festlegung wäre eine Umrechnung erforderlich, da bei gleichmäßigem Anwachsen der Thrombuselastizität die Zunahme des Spiegeldrehwinkels (am Torsionsdraht) immer kleiner wird. Gleichzeitig nimmt die Dehnungsstrecke der einzelnen Fibrinfasern ab, d. h., daß die einzelne Faser relativ umso weniger gedehnt wird, je weiter die Gesamtelastizität des Thrombus ansteigt (45). Auf diese Umrechnung nach der Gleichung $m = \frac{A \times 100}{(100 - A)}$ (A = maximaler Ausschlag in mm) wurde verzichtet, da damit die

Aussagekraft der Messungen nicht erhöht wird.

T ist die Zeit, die benötigt wird, um nach dem Einschalten der Registrierung die maximale Thrombuselastizität zu erreichen. Auch dieser Wert wurde von uns in Millimeter angegeben.

m erfaßt die Vorgänge der Thrombinaktivierung (83).

g wurde von HARTERT (45) als die relative Gerinnselformierungsgeschwindigkeit bezeichnet. Da wir von Am (in Millimeter) ausgingen, entspricht der von uns gemessene Wert nicht ganz dem von HARTERT angegebenen.

k' stellt ähnlich k ein Maß für die Gerinnselformierungsgeschwindigkeit dar (MALMEJAC).

I ist als ein Index definiert, der den Kurvenablauf global erfaßt (FISCHER, DURAFORD, DELLA SANTA). Wie Abbildung 5 zeigt, ist der Öffnungswinkel der Tangente abhängig von der Reaktionszeit r, von der Gerinnselformierungsgeschwindigkeit k und von der maximalen Thrombuselastizität Am. Er errechnet sich aus dem $\tan \alpha \times C$. Die Konstante C beträgt für Citratblut 160 (34) und für Nativblut 270 (WALTHER und VOLHARD).

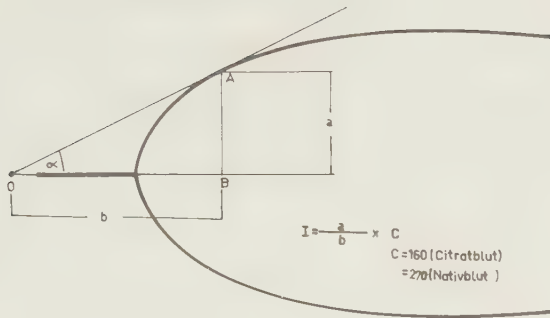
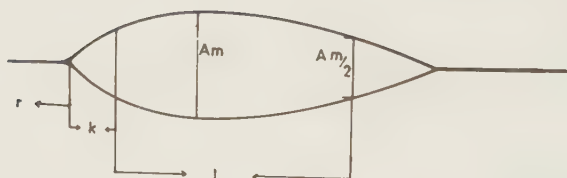


Abbildung 5: Der Gerinnungsindex I (FISCHER, DURAFURD, DELLA SANTA).

PE

Die Einführung dieses Wertes erwies sich als notwendig, um ein Maß für die postmaximale Erschlaffung (Retraktion) zu erhalten. Der Wert der maximal erreichten Thrombuselastizität in Millimeter wird dabei gleich hundert Prozent (100 %) gesetzt und PE in Prozent von Am ausgedrückt. PE = 60 % bedeutet also, daß drei Stunden nach dem Erreichen der maximalen Amplitude der Abstand der Kurvenschenkel noch 60 % des Maximalwertes beträgt.

$1/L \times 10^{-4}$ der fibrinolytische Index (Abbildung 6) hängt bei einer Fibrinolyse von der Streck-
ke L ab. Er wird meßbar, wenn PE 50 % und
kleiner ist. Von einer sicheren Fibrinolyse
kann man allerdings nur dann sprechen,
wenn es zu einer vollständigen Vereinigung
der beiden Kurvenschenkel kommt.



$$FI. = 1/L \cdot 10^{-4}$$

Abbildung 6: Der fibrinolytische Index (EICHENBERGER).

B) DIE THROMBOPLASTINZEIT NACH QUICK UND DIE BESTIMMUNG
DER FAKTOREN V UND VII:

a) Die Thromboplastinzeit nach QUICK:

PRINZIP: Citratplasma wird durch einen Überschuß an Calcium und Thromboplastin zum Gerinnen gebracht und die Gerinnungszeit gestoppt. Zum limitierenden Faktor werden dabei neben dem Prothrombin auch das Fibrinogen und die Faktoren V und VII (Ausführung: 65, 100).

Als Thrombokinasen wurden verwandt:

1.) Selbsthergestellte Thrombokinase aus frischem Menschenhirn.

2.) Affenhirnthrombokinase der BEHRING-WERKE A.G.

Für jede Charge stellten wir neue Eichkurven auf.

b) Die Faktoren V und VII:

PRINZIP: Beide Faktoren werden bei der Bestimmung der Thromboplastinzeit nach QUICK mitbestimmt. Nimmt man nun Faktor V bzw. VII - freies Testplasma, so werden diese Faktoren jeweils zum limitierenden Faktor.

(Ausführung: Faktor V: OWREN, - Faktor VII: KOLLER u.a.).

Als Faktorenfreie Testplasmen nahmen wir die Fertigpräparate der Firmen La ROCHE und BEHRING-WERKE A.G.

C) DIE FIBRINOGENBESTIMMUNG (Tyrosin-Tryptophanmethode):

PRINZIP: Fibrin wird mit Thrombin gefällt, das Gerinnsel gewaschen und mit Natronlauge gelöst. Dieser Lösung wird Phenol-Reagenz nach FOLIN CIOCALTEU (Fa. MERCK, Darmstadt) zugefügt und nach fester Zeit die Extinktion bestimmt. Eine Eichkurve gibt den Fibrinogenwert (HOLBURN)

D) DIE FIBRINPLATTENMETHODE NACH ASTRUP-MÜLLERTZ:

PRINZIP: Das zu untersuchende Plasma wird auf opaleszierende Rinderfibrinplatten gebracht und hinterläßt dort entsprechend der lytischen Aktivität eine aufgehellte runde Zone (=Lysehof), deren Durchmesser in einem bestimmten Bereich proportional der fibrinolytischen Aktivität des untersuchten Plasmas ist. Ausgemessen wurden zwei aufeinander senkrecht stehende Durchmesser in Zentimeter und miteinander multipliziert.

(Ausführung: ASTRUP, MÜLLERTZ - JÜRGENS, BELLER)

E) DER EUGLOBULINLYSETEST (MILSTONE, modifiziert nach SCHMUTZELER):

PRINZIP: Die Euglobulinfraktion wird in einem bestimmten pH-Bereich (5, 2-5, 3) ausgefällt und mit Thrombin zur Gerinnung gebracht. Die Zeit bis zur Auflösung des Ge-

rinnsele wird gestoppt und als Euglobulinlysezeit bezeichnet. In der Euglobulinfraktion sind rund 10 % der gesamten Plasmaproteine enthalten und zwar das gesamte Plasminogen, der Faktor V und der Faktor VIII; stark verringert noch die Faktoren VII und IX sowie Spuren von Antiplasmin (71). Als Thrombin nahmen wir TOPOSTASIN LA ROCHE, das 3000 I.E. Thrombin lyophilisiert enthält.

F) DIE ZÄHLUNG DER THROMBOZYTEN IM PHASENKONTRAST-
MIKROSKOP (Feissly-Lüddin):

PRINZIP: Durch die Verwendung einer hypotonischen Cocain-Harnstoff-Lösung erfolgt die Hämolyse ohne wesentliche Beeinträchtigung der Blutplättchen, da Cocain (Novocain)-Lösung ihre Agglutination verhindert (65); dadurch können sie in der ZEISS-THOMA-Kammer im Phasenkontrastmikroskop ausgezählt werden.

G) DAS SILIKONISIEREN DER GLASGEFÄSSE:

Bei Untersuchungen mit erforderlicher Thrombozytenschonung wurden silikonisierte Glasgefäße benutzt, da bei Kontakt der Plättchen mit einer benutzbaren Oberfläche durch die Oberflächenladungen Thromboplastin aus den Plättchen freigesetzt wird. Die Potentialdifferenz der

Wände zieht die positiv geladenen Teilchen des Blutes an und fördert die Desintegration der Plättchen. Diese Oberflächenladungen können Werte bis zu 200 mV ausmachen (21).

2.) Das Untersuchungsgut:

A) Normalpersonen:

Zur Bestimmung der Normalwerte bei 37°C und 42° C wurden die in Tabelle 1 angegebenen Patientenzahlen untersucht. Ein Drittel der Patienten waren Krankenhauspatienten mit einem Durchschnittsalter von 61 Jahren, zwei Drittel waren Studenten mit einem Durchschnittsalter von 24,8 Jahren. Um beide Gruppen gemeinsam zur Bestimmung der Normalwerte verwenden zu können, wurde r + k bei Verwendung von Nativblut (als universeller Indikator für die Geschwindigkeit des Gerinnungsablaufs) für beide Gruppen getrennt bestimmt und verglichen. Die Unterschiede waren nicht signifikant:

Altersgruppe 61 Jahre:	39 mm $\pm$ 11,1	3 $\bar{s}$ = 11,1
24,8 Jahre:	43,5 mm $\pm$ 9,4	3 $\bar{s}$ = 6,6

Die längere r + k Zeit für die jüngere Altersgruppe deckt sich mit der Beobachtung von WALTHER und VOLHARD, die eine zunehmende Gerinnungsneigung vom jugendlichen Alter bis zu einem Alter von 60 Jahren festgestellt hatten, ohne jedoch einen signifikanten Unterschied zu finden. Bei Männern und Frauen fanden wir in Übereinstimmung mit SCHNEIDER, RODERMUND und EGLI keine signifikanten Differenzen. Nach diesen orientierenden Bestimmungen wurde von uns deshalb sowohl das Alter als auch das Geschlecht der untersuchten Personen nicht mehr gesondert ausgewertet.

TEMPERATUR: TEG-NATIV		TEG-CITRAT	FAKT.V	FAKT.VII	QUICK
37°C	25	44	11	11	20
42°C	15	28	11	11	20
EUGLOBULIN-LYSE ZEIT		THROMBOZYTEN			
37°C	17	18			
42°C	17	18			

Tabelle 1: Zahl der untersuchten Normalpersonen bei den verschiedenen Gerinnungstesten (TEG-Thrombelastogramm, Fakt.-Faktor).

Um den Fehler des Apparates zu verrechnen wurden 25 Doppelbestimmungen ausgewertet. Doppelbestimmung heißt, daß die Untersuchung gleichzeitig und aus einem Testansatz vorgenommen wurde.

B) LEBERCIRRHOSEN:

Bei 93 Lebercirrhosen verschiedener Schweregrade führten wir Blutgerinnungsuntersuchungen durch. Wie eingangs erwähnt, spielt die Frage der ~~Leber~~erdurchblutung für die Gerinnung dabei eine besondere Rolle. Eine exakte Einteilung der Patienten hätte deshalb die Frage der portalen Hypertension in den Vordergrund stellen müssen. Da aber Pfortaderdruckmessungen nicht durchgeführt wurden und eine exakte Bestimmung des Grades der Hypertension auf Grund der Laparoskopie subjektiven Fehlern unterworfen ist, haben wir unser Patientengut in "portal kompensiert" und "portal dekompensiert" eingeteilt.

Die Patienten wurden bei unseren Untersuchungen nach folgenden Kriterien in die beiden Gruppen eingeordnet:

1.) Portal nicht dekompensiert:

Kein Ascites, keine Oesophagusvarizen. Laparoskopisch: Höchstens beginnende portale Hypertension, wobei der Zeitpunkt der Laparoskopie manchmal schon etwas zurücklag, so daß zur Zeit der Blutentnahme und der Gerinnungsuntersuchungen in Einzelfällen eine deutliche portale Hypertension bestehen kann.

2.) Portal dekompensiert:

Immer Aszites, immer Oesophagusvarizen.

Laparoskopisch: Immer portale Hypertension, wobei über den Zeitpunkt der Laparoskopie das unter 1.) gesagte gilt.

Entscheidend für die Einordnung in eine der beiden Gruppen waren die Oesophagusvarizen und der Aszites. War der Aszites nur geringgradig und wurden im Röntgenbefund nur "beginnende Oesophagusvarizen" erwähnt, so wurde der Patient nur dann als "portal dekompensiert" eingeordnet, wenn der laparoskopische Befund von deutlicher portaler Hypertension berichtet.

Da eine Lebercirrhose im Anfangsstadium häufig nur geringe oder gar keine Beschwerden macht und deshalb selten zur Klinikaufnahme kommt, so ist die Zahl der oben als "portal nicht dekompensiert" definierten Patienten im untersuchten Kollektiv wesentlich kleiner (siehe Tabelle 2).

Temperatur: NATIV: 37°C - 42°C - CITRAT: 37°C - 42°C

I. Portal nicht de- kompensierte Le- bercirrhosen:	16	17	29	19
II. Portal dekompen- sierte Leber- cirrhosen:	21	28	64	27

Tabelle 2: Zahl der Cirrhosekranken bei denen die einzelnen Thrombelastographischen Untersuchungen durchgeführt wurden (Nativ-Nativblutthrombelastogramm-Citrat-Citratblutthrombelastogramm).

Bei allen Patienten wurden der QUICK-Wert, die Faktoren V und VII, die Thrombozyten, die Euglobulin-Lyse-Zeit und die Fibrinplattenmethode ausgeführt. Bei 80 Patienten wurde auch das Fibrinogen bestimmt.

3.) Auswertung und statistische Methoden:

Die statistische Auswertung erfolgte nach dem t-Test (Einzelheiten bei BRADLEY, MC CLELLAND). Die Thrombelastogramme wurden mit einem durchsichtigen Millimetermaß ausgemessen. Der subjektive Meßfehler dürfte dabei 1 mm betragen. Sämtliche Angaben (außer I und PE) für thrombelastographische Meßwerte sind in Millimeter gehalten. Dadurch konnte ein Umrechnungsfehler vermieden werden.

III. ERGEBNISSE:

1.) METHODISCH EXPERIMENTELLER TEIL:

A) Der Fehler des Apparates:

25 Parallelbestimmungen mit Citratblut erbrachten prozentuale Abweichungen von $r = \pm 2,015 \%$ $k = \pm 1,16 \%$
 $Am = \pm 0,29 \%$

B) Die Normalwerte der Thrombelastographie:

In Abbildung 7 sind die Normalwerte der Thrombelastographie für Nativblut und Citratblut bei den beiden Meßtemperaturen 37°C und 42°C zusammengestellt.

	Nativ 37°C	Nativ 42°C	Citrat 37°C	Citrat 42°C
r	$27,6 \pm 5,1$ $\pm 1,0$	$21,8 \pm 8,5$ 2,19	$19,9 \pm 4,3$ 0,66	$19,4 \pm 5,2$ 1,0
k ₁₀	$5,2 \pm 2,7$ 0,52	$4,1 \pm 1,7$ 0,53	$4,21 \pm 2,53$ 0,38	$5,1 \pm 3,1$ 0,98
k	$12,1 \pm 5,1$ 1,17	$11,6 \pm 3,94$ 1,62	$11,3 \pm 4,1$ 0,61	$9,8 \pm 3,26$ 0,61
Am	$52,5 \pm 5,36$ 1,08	$46,2 \pm 6,57$ 1,83	$45,2 \pm 7,96$ 1,19	$40,5 \pm 8,45$ 1,98
T	$110 \pm 15,5$ 3,32	$71 \pm 3,15$ 3,85	$74 \pm 11,2$ 1,67	$56,5 \pm 9,4$ 1,77
n	$82,3 \pm 12,6$ 2,94	$48,9 \pm 7,3$ 2,15	$57,8 \pm 10,1$ 1,52	$37,6 \pm 7,3$ 1,98
g	$19,9 \pm 8,4$ 1,72	$11,4 \pm 4,26$ 1,26	$11,7 \pm 4,39$ 0,36	$8,8 \pm 2,24$ 0,42
k'	$13,2 \pm 3,69$ 0,74	$10,4 \pm 3,2$ 0,82	$12,8 \pm 5,26$ 0,78	$10,5 \pm 3,69$ 0,68
PE	$74,8 \pm 5,59$ 1,13	$68,7 \pm 7,8$ 2,92	$75 \pm 5,8$ 0,87	$64,8 \pm 6,3$ 1,2
I	$118,8 \pm 37,1$ 1,84	$121 \pm 44,1$ 12,2	$69 \pm 27,2$ 4,1	$72,6 \pm 24,5$ 4,82
n	25	15	44	28

Abbildung 7: Die Normalwerte der Thrombelastographie für Nativblut und Citratblut bei 37°C und 42°C . ($\bar{s}$ = mittlere Abweichung des Mittelwertes, jeweils zweite Zeile).

Dabei fällt eine Beschleunigung der Gerinnung bei Verwendung von Citratblut gegenüber Nativblut auf, während die maximale Thrombuselastizität (am) mit Nativblut größer ist (52,5 mm gegenüber 45,2 mm).

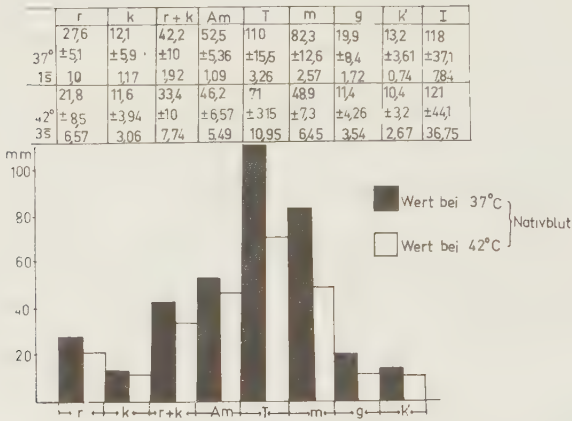


Abbildung 8: Die Unterschiede der thrombelastographischen Meßwerte bei Verwendung von Nativblut graphisch dargestellt.

Eine Erhöhung der Temperatur im Thrombelastographen um nur 5° C führt sowohl im Nativblutthrombelastogramm als auch im Citratblutthrombelastogramm zu einer signifikanten Beschleunigung aller Vorgänge, die zur maximalen Festigkeit des Gerinnsels führen. Dabei gibt T (Gesamtzeit bis zum Erreichen von Am) diesen Vorgang am besten wieder:

Nativblut: 110 mm und 71 mm-Citratblut: 74 mm und 56 mm.

Die maximale Amplitude (A_m) ist bei 42°C niedriger, was jedoch, da hier die Gesamtstreuung mit eingeht, knapp nicht signifikant war. Da uns die niedrigere Amplitude bei Parallel-Bestimmungen immer wieder auffiel, haben wir 28 Parallelbestimmungen (37°C und 42°C bei Verwendung von Citratblut) ausgewertet und fanden in 25 Fällen (= 89%) eine um durchschnittlich 5,65 mm verringerte maximale Amplitude bei 42°C gegenüber 37°C . In nur drei Fällen war sie um durchschnittlich 2 mm erhöht. In Zusammenhang damit ist auch die geringere postmaximale Erschlaffung (PE) bei 42°C zu sehen, die sich aus der bei der höheren Temperatur beschleunigten Retraktion erklärt (7).

Eine Fibrinolyse war bei allen Normalpatienten auch bei 42°C nicht im Thrombelastogramm meßbar.

Die Werte für den Gerinnungsindex I liegen bei unseren Untersuchungen für Citratblut bei 70 (Citratblut 1 : 10, rekalkifiziert mit $m/16\text{ CaCl}_2$, Konstante $C = 160$).

Um den angestrebten Wert von $I = 100$ für Normalpersonen zu erreichen, wäre bei unserer Technik $C = 235$ zu setzen. Da die Messung und Errechnung dieses Wertes (I) relativ aufwendig ist, andererseits seine Aussagekraft bei großer Streuung gering ist, halten wir diesen Wert bei der Auswertung von Thrombelastogrammen für entbehrlich.

C) Die Fibrinolyse bei 37° C und 42° C:

Gleich zu Beginn unserer Untersuchungen bei Lebercirrhosen fiel uns im Thrombelastogramm bei 42° C eine totale Fibrinolyse auf, die bei 37° C nur angedeutet vorhanden war. Diese deutliche Beschleunigung der Fibrinolyse bei einer Erhöhung der Temperatur um 5° C konnte im Verlauf weiteren Untersuchungen bestätigt werden. Die Abbildungen 9, 10 und 11 zeigen dieses Phänomen bei Fibrinolyseversuchen verschiedener Stärkegrade.

Tabelle 3 stellt die verschiedenen Kriterien der Fibrinolyse einander gegenüber. Bei allen dort aufgeführten Patienten war im Nativblutthrombelastogramm bei 42° C eine Fibrinolyse meßbar. Dabei zeigt sich das Nativblutverfahren dem Citratblutverfahren in Bezug auf die Fibrinolyse deutlich überlegen. In nur einem der in der Tabelle gezeigten Fälle konnte die Fibrinolyse durch den Euglobulinlysetest und die Fibrinplattenmethode nicht bestätigt werden.

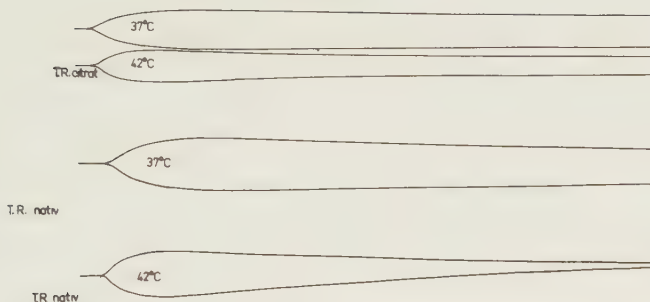


Abbildung 9: Thrombelastogramme (oben Citratblut, unten Nativblut) bei 37°C und 42°C.
 Patient T.R. (portal dekompensierte Lebercirrhose) Euglobulinlysetest: 70 min.₂ (normal über 180 min.) Fibrinplatten: 0,36 cm² (normal keine Lysehöfe).
 Nur das Nativblutthrombelastogramm bei 42°C zeigt eine vollständige Lyse.

Name	Nativ 37°C	Nativ 42°C	Citrat 37°C	Citrat 42°C	Eugl. Lyse	Platte
F.A.	-	39	-	-	180	-
L.H.	-	39	34	120	80	-
E.K.	27	68	-	24	20	3,6
I.E.	26	71	26	48	27	1,44
S.E.	-	34	-	-	120	0,28
K.M.	-	100	38	79	20	3,78
v.W.	83	200	48	50	30	3,4
S.H.	-	21	-	-	140	0,64
G.F.	-	26	-	-	120	0,16
L.W.	25	100	30	44	50	1,44
S.D.	-	37	-	-	100	-
B.G.	34	88	20	70	170	0,36
L.W.	-	32	-	28	45	0,81
S.P.	-	38	-	-	210	-
Q.A.	-	23	-	-	150	0,16
G.H.	-	16	-	-	170	0,36
H.W.	11	29	-	-	40	0,81
T.R.	-	49	-	-	70	0,36
W.W.	-	34	-	30	90	0,49
E.M.	-	15	-	-	170	0,16

Tabelle 3: Gegenüberstellung der thrombelastographischen Messung des Lyseindex ($1/L \times 10^{-4}$), des Euglobulinlysetestes und der Fibrinplattenmethode (20 Patienten mit Lebercirrhosen).

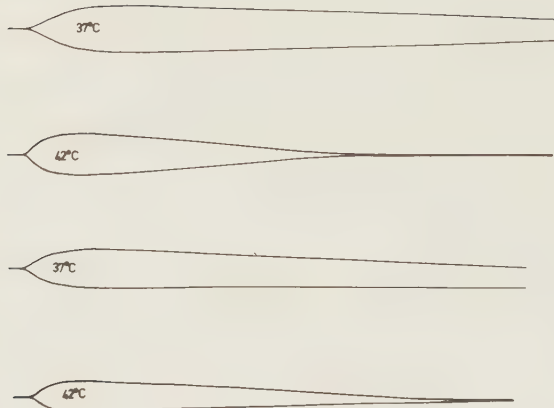


Abbildung 10: Thrombelastogramme (oben Nativblut, unten Citratblut) bei 37°C und 42°C.
Patient E.K. (portal dekompensierte Lebercirrhose)
Euglobulinlysezeit: 20 min.
Fibrinplatte: 3,6 cm²



Abbildung 11: Thrombelastogramme (1 und 2 Nativblut, 3 und 4 Citratblut).
Patientin P.v.W. (portal dekompensierte Lebercirrhose)
Euglobulinlysezeit: 30 min.
Fibrinplatten: 3,4 cm²
1: Nativblut 37°C 2: Nativblut 42°C
3: Citratblut 37°C 4: Citratblut 42°C

Nach diesen Untersuchungen haben wir auch den Euglobulinlysetest bei den beiden Temperaturstufen ausgeführt. Bei gleichzeitiger Inkubation im Wasserbad fanden wir folgende Ergebnisse:

Normalpersonen: (n = 17) 37°C: 180 min bis über 420 min,
durchschnittlich 298 min.
42°C: 90 min bis höchstens 400
min., durchschnittlich 218 min.

Nach diesen Ergebnissen haben wir von einer schwachen Fibrinolyse im Euglobulinlysetest erst gesprochen, wenn ein Wert von weniger als 180 min. (bei 37°C Inkubationstemperatur) beziehungsweise 90 min. (42°C Inkubationstemperatur) erreicht wurde.

Diese Kriterien wurden auch bei 17 Lebercirrhosen angewandt und es fanden sich bei beiden Temperaturen gleich viel positive Werte (jeweils 8 Fibrinolysen). Damit scheint die Genauigkeit des Euglobulinlysetestes bei 42°C gleich groß zu sein wie bei einer Wasserbadtemperatur von 37°C, bietet aber den Vorteil einer kürzeren Lysezeit.

Thrombozytenzählungen bei einem gemischten Patientengut von 30 Normalen und Cirrhotikern brachten nach fünfstündiger Inkubation von Citratvollblut keine signifikanten Unterschiede zwischen 37°C und 42°C.

Bei der höheren Temperatur schienen die Thrombozyten jedoch insgesamt etwas kleiner (im Phasenkontrastmikroskop).

Bei in vitro Versuchen mit STREPTASE (BEHRING-WERKE A.G.: Streptase für diagnostische Zwecke zu 5000 Chr.E.) konnte der bei den Lebercirrhosen gezeigte fibrinolyseaktivierende Effekt der höheren Temperatur bestätigt werden. In der Abbildung 12 sind zwei typische Kurvenverläufe zu sehen. Da diese Versuche nur zur Bestätigung der obigen Ergebnisse dienten, wurde auf ein statistisch auswertbares Kollektiv verzichtet.

Bei den untersuchten 6 Fällen konnten wir bei einem Zusatz von 3 E. Streptase (0,03 ml) zu 1 ml rekalkifiziertem Citratblut eine annähernde Verdoppelung des Lyseindex von durchschnittlich 40 (bei 37°C) auf 83 (bei 42°C) erzielen.

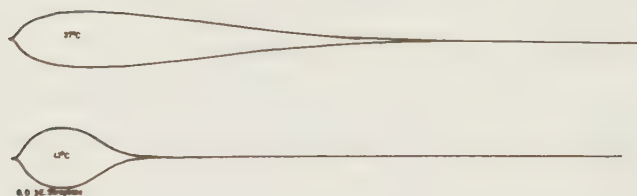


Abbildung 12: Thrombelastogramme bei 37°C und 42°C mit einem Zusatz von 3 E. Streptase zu 1 ml rekalkifiziertem Citratblut.

D) Die anderen Normalwerte:

Die Normalwerte für den Quickwert, Faktor V und Faktor VII liegen zwischen 80 und 120 % bei der gebräuchlichen Wasserbadtemperatur von 37° C. Eine Erhöhung der Temperatur auf 42° C ergab keine signifikante Änderung der Mittelwerte.

Die Fibrinplattenmethode zeigte bei normalen Versuchspersonen keine Fibrinolyse. In der Tabelle 4 sind die Ergebnisse zusammengefaßt.

Untersuchung	Mittelwert	n
QUICK-Wert	95,7 % $\pm$ 13,6 %	20
Faktor V	92,3 % $\pm$ 13,3 %	11
Faktor VII	103 % $\pm$ 11,5 %	11
Euglobulin-Lysetest	180 - über 420 min. Mittelwert 298 min.	18
Thrombozyten	194 000 $\pm$ 38340 ($\bar{s}$ = 9890)	15

Tabelle 4: Die Normalwerte der verschiedenen Gerinnungsuntersuchungen

Ein Euglobulin-Lysetest wurde nur dann als pathologisch gewertet, wenn eine vollständige Lyse in einer Zeit unter 180 min. erreicht wurde.

2.) KLINISCH EXPERIMENTELLER TEIL:

Die Blutgerinnung bei Lebercirrhosen.

In diesem Teil sind die Untersuchungen erfaßt, die die Blutgerinnung bei Lebercirrhosen zum Inhalt haben. Wir gingen dabei von der eingangs gegebenen Unterteilung in

1.) portal nicht dekompensierte Lebercirrhosen

und

2.) portal dekompensierte Lebercirrhosen

aus. Diese Begriffe sind definiert worden (s. S. 24).

A) Die Thrombelastographie bei Lebercirrhosen:

Wir haben unsere Untersuchungen, nach den Ergebnissen des methodisch experimentellen Teils, sowohl mit Citratblut als auch mit Nativblut ausgeführt und haben die Registrierung bei den Temperaturstufen 37° C und 42° C vorgenommen. Aus technischen Gründen wurde die größte Patientenzahl beim üblichen Verfahren (37° C und Citrat-Vollblut) erreicht.

Die Ergebnisse, die wir bei der thrombelastographischen Untersuchung von annähernd hundert Patienten mit Lebercirrhose erhalten haben, sind in der Tabelle 5 zusammengestellt. Ein Vergleich der Gruppe der portal nicht dekompensierten mit jener der portal dekompensierten zeigt bei der üblichen thrombelastographischen Registrierung

(Citrat-Vollblut, 37° C) eine gering und nicht signifikant verlängerte Reaktionszeit r bei der zweiten Gruppe. Bei der Größe k dagegen fanden wir einen signifikant höheren Wert bei portal dekompensierten Cirrhosen, d. h. die Geschwindigkeit des Gerinnselaufbaues ist verlangsamt.

Einen noch deutlicheren Unterschied konnten wir bei der maximalen Thrombuselastizität feststellen. Dabei lag die Thrombusfestigkeit der portal nicht dekompensierten Lebercirrhosen (I. Gruppe) mit 39,85 mm schon deutlich unter dem Normalwert von 45,2 mm.

Bei portal dekompensierten Lebercirrhosen (II. Gruppe) fand sich dagegen nur ein maximaler Zeigerausschlag von durchschnittlich 29,17 mm! Dieses Ergebnis war sicher signifikant.

	portal nicht dekompensiert				portal dekompensiert			
	Citratblut		Nativblut		Citratblut		Nativblut	
	37°C	42°C	37°C	42°C	37°C	42°C	37°C	42°C
1	18,88 ± 4,82	17,87 ± 5,13	27,58 ± 4,00	24,85 ± 6,34	21,45 ± 6,28	21,25 ± 5,71	26,71 ± 3,72	22,89 ± 4,08
	56,46	120	0,88	1,54	0,76	1,09	0,81	0,78
2	16,71 ± 17,38	13,55 ± 10,16	16,05 ± 4,77	13,87 ± 6,42	23,25 ± 16,47	30,80 ± 7,37	25,19 ± 1,91	16,86 ± 10,25
	111	2,79	1,9	1,54	1,51	2,52	1,99	1,92
Am	38,85 ± 9,11	37,22 ± 10,16	43,25 ± 6,72	41,52 ± 9,40	28,17 ± 8,05	23,92 ± 9,05	35,75 ± 9,81	31,09 ± 10,05
1%		3,45	2,51	2,34	1,00	1,24	2,30	1,26
3	81,26 ± 10,81	56,44 ± 11,21	101,3 ± 14,8	68,63 ± 9,28	87,62 ± 16,55	64,51 ± 10,51	95,22 ± 10,55	65,67 ± 8,84
	2,08	2,64	2,72	2,22	2,64	2,40	2,73	1,12
4	56,81 ± 17,77	41,89 ± 17,29	73,8 ± 17,19	43,17 ± 5,31	63,98 ± 14,34	41,78 ± 10,72	64,34 ± 12,15	42,03 ± 7,51
	2,49	2,24	2,80	1,29	1,76	2,06	2,23	1,12
5	12,4 ± 3,78	10,52 ± 7,28	15,6 ± 3,91	17,70 ± 1,66	13,6 ± 5,52	10,07 ± 3,60	15,66 ± 2,50	9,85 ± 3,40
	0,77	1,76	0,88	0,64	1,23	0,99	0,76	0,57
maximale Lage in %	0 %	11,7 %	6,15 %	7,6 %	21,7 %	29,7 %	23,8 %	15 %
6	54,03 ± 10,57	66,6 ± 11,34	87,30 ± 10,02	87,52 ± 10,4	42,03 ± 16,04	42,88 ± 14,88	68,71 ± 20,07	83,38 ± 25,8
	1,81	1,80	1,51	0,58	2,25	4,78	4,38	4,88
n =	29	17	16	17	64	27	21	28

Tabelle 5: Die Ergebnisse der thrombelastographischen Messungen im Citrat und Nativ-Vollblut (37°C und 42°C) bei Patienten mit portal dekompensierten und portal nicht dekompensierten Lebercirrhosen. Die Patientenzahlen (n) sind in der untersten Spalte angegeben. s = die mittlere Abweichung vom Mittelwert.

Die Größe T, die den Zeitbedarf bis zum Erreichen der maximalen Amplitude markiert, war in der II. Gruppe mit 87,63 mm gegenüber 81,26 mm in der ersten Gruppe verlängert. Das Ergebnis ist jedoch nicht signifikant.

Auch für die Werte m und g ließen sich keine signifikanten Unterschiede nachweisen, während der Gerinnungsindex der Vorphase I mit 58,03 zu 42,03 (dimensionslos) signifikant kleiner war. Die Streubreite dieses Index ist allerdings sehr hoch.

In Abbildung 13 wurde das Verhalten der wichtigsten thromboelastographischen Werte noch einmal graphisch aufgetragen.

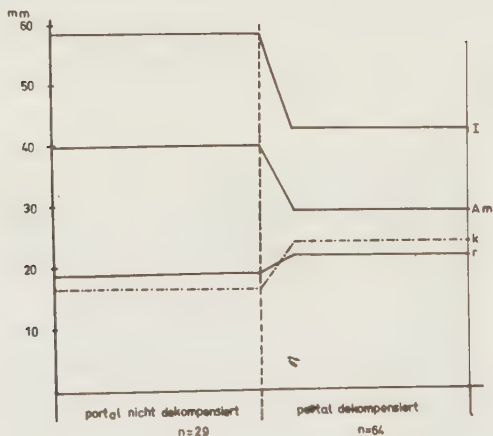


Abbildung 13: Der Verlauf von r, k, Am und I bei portal nicht dekompensierten und portal dekompensierten Lebercirrhosen. r, k und Am in Millimeter. I ist dimensionslos.

Dabei wird der deutliche Abfall von Am und I sichtbar, ebenso wie der Anstieg von k. Die Reaktionszeit r bleibt praktisch auf der gleichen Höhe.

Die Citratblutuntersuchungen bei 42° C zeigten im Thrombelastogramm außer der erwarteten Beschleunigung der gesamten Gerinnungsabläufe eine prozentual deutliche Vermehrung der meßbaren Fibrinolysen (Gruppe I: 0 % auf 11,7 % -- Gruppe II: 21,3 % auf 29,6 %)!

Auch die Versuche mit Nativvollblut zeigten einen ähnlichen Verlauf. Wesentlich empfindlicher zeigte sich das Nativblutthrombelastogramm für die Fibrinolyse: Gruppe I: 6,25 % bei 37° C und 17,6 % bei 42° C; Gruppe II: 23,8 % bei 37° C und 75,0 % bei 42° C.

Es ist damit in Bezug auf die Erfassung der Fibrinolyse dem Citratblutthrombelastogramm deutlich überlegen.

Wie die weiteren Ergebnisse zeigen werden ist damit das Nativblutthrombelastogramm bei 42° C annähernd so empfindlich wie die Messung der Euglobulin-Lysezeit.

B) Weitere Gerinnungsuntersuchungen bei Lebercirrhosen:

a) Die Thrombozyten:

Die Zählung der Thrombozyten zeigte schon bei Normalen eine deutliche Streuung. So findet sich auch bei unseren beiden Untersuchungsgruppen eine breite Streuung, wie aus Abbildung 15 klar hervorgeht.

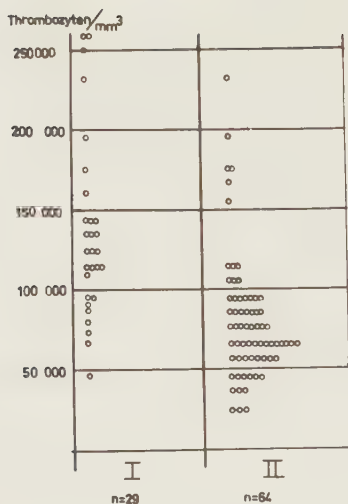


Abbildung 15: Thrombozyteneinzelwerte bei Lebercirrhosen.

Die Gruppe der portal nicht dekompensierten hat dabei mit 136 875 Thrombozyten /mm³ noch fast normale Werte. Mit 79 400 /mm³ sind die Thrombozyten bei den portal dekompensierten Lebercirrhosen wesentlich niedriger und sicher signifikant.

b) Die Gerinnungsfaktoren V und VII und der QUICK-Wert:

Die Werte für die erste Gruppe liegen für die Faktoren V und VII und für den Quickwert alle bei etwas mehr als 70 %. Sie sind bei der zweiten Gruppe auf 50 - 55 % abgefallen und liegen somit signifikant niedriger. Graphisch ist dieser fast parallele Abfall noch einmal in Abbildung 16 dargestellt.

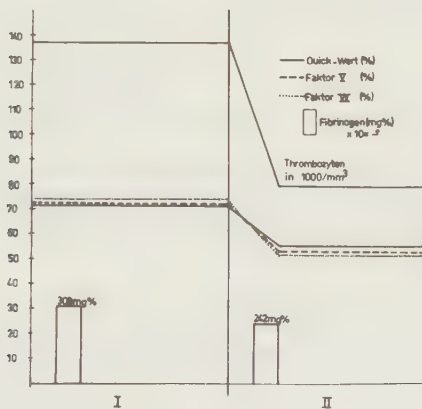


Abbildung 16: Die Gerinnungsfaktoren V und VII, der Quick-Wert, die Thrombozyten und das Fibrinogen bei portal nicht dekompenzierten (I) und portal dekompenzierten Lebercirrhosen (II).

c) Das Fibrinogen:

In Abbildung 16 ist auch der Wert für das Fibrinogen eingezeichnet. Dabei ist er mit durchschnittlich 242 mg% bei der Gruppe II gegenüber 309 mg% bei der Gruppe I erniedrigt, liegt jedoch immer noch im Normbereich und ist nicht signifikant verschieden.

d) Die Euglobulin-Lysezeit und die Messung der Fibrinolyse mit der Fibrinplattenmethode:

In der Tabelle 7 sind alle Werte zusammengefaßt. Die Euglobulin-Lysezeit wurde hierbei in drei Zeitabschnitte unterteilt, um die verschiedenen Schweregrade besser zu erfassen. So zeigt sich bei den Lysen unter 50 min. die deutlichste Differenz.

Bei den portal nicht dekompensierten Lebercirrhosen nur 3,5 %, bei den portal dekompensierten 30 %.

		portal nicht dekompensiert	portal dekompensiert
Quick - Wert		79,4% $\pm 12,08$ (233)	5,9% $\pm 14,34$ (178)
Faktor V		72,03% $\pm 21,88$ (24)	53,5% $\pm 11,36$ ()
Faktor VII		26,78% $\pm 18,42$ (24)	53,25% $\pm 15,89$ (200)
Thrombocyten		136,87% $\pm 57,15$ (200)	79,00 $\pm 40,98$ (5)
Fibrinogen		308,67mg% $\pm 116,1$ (22,8)	242,03mg% $\pm 90,57$ (32)
Euglobulin-Lyse Zeit	inagesamt unter 180 min (%)	48,5 %	78 %
	180 - 300 min (%)	31 %	28 %
	300 - 450 min (%)	16 %	20 %
	über 450 min (%)	5 %	30 %
Fibrin Platten	messbare Lyse (%)	24 %	56 %
	unter 1 cm ² (%)	17 %	36 %
	über 1 cm ² (%)	7 %	19 %

Tabelle 7: Zusammenstellung der Gerinnungsuntersuchungen bei portal nicht dekompensierten und portal dekompensierten Lebercirrhosen.

Unsere Messungen der Fibrinolyse mit Hilfe der Fibrinplattenmethode haben wir in zwei Abschnitte unterteilt: Lysehöfe unter und über 1 cm² wurden jeweils getrennt registriert. Auch hier erwies sich die höhere lytische Aktivität der portal dekompensierten Lebercirrhosen mit 17 % (portal nicht dekompensiert) gegen 36 % Lysehöfe unter 1 cm² und 7 % gegen 19 % Lysehöfe über 1 cm².

In der Abbildung 17 haben wir versucht, dies noch einmal graphisch darzustellen. Von einer starken Lyse haben wir dabei nur gesprochen, wenn der Euglobulinlysetest unter

50 min. lag und wenn gleichzeitig bei der Fibrinplattenmethode ein Lysehof von mehr als 1 cm^2 erreicht worden ist.

Die in dieser Zeichnung als schwache Lysen bezeichneten Patienten mußten in mindestens zwei der drei Fibrinolyse-teste (Euglobulin-Lysezeit, Fibrinplattenmethode und Nativblutthrombelastogramm bei 42° C) eine meßbare Fibrinolyse zeigen. Der Stärkegrad umfaßt also ein wesentlich breiteres Spektrum.

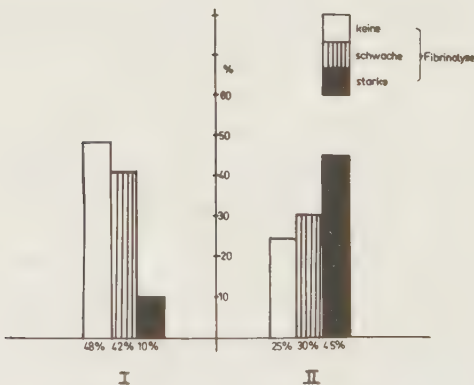


Abbildung 17: Die Fibrinolyse bei portal nicht dekompensierten Lebercirrhosen (I) und bei portal dekompensierten Lebercirrhosen (II). Die starke und schwache Fibrinolyse sind im Text definiert.

IV. DISKUSSION:

1.) DES METHODISCH EXPERIMENTELLEN TEILS:

Eine Gegenüberstellung der in der Literatur gemessenen Normalwerte für das Nativblutthrombelastogramm mit den eigenen Ergebnissen zeigt eine weitgehende Übereinstimmung (Tabelle 8)

AUTOR	r (min.)	k (min.)	Em
Hartert (1951)	12'	6'	100
Hartert, Schneider (1962)	12' 26''	5' 35''	108
Beller, Koch, Mammen	9' 14''	5' 8''	80-180
Walther, Volhard	12' 18''	6' 6''	105
Schneider, Egli, Rodermund	12' 26''	5' 53''	109
Loelinger, Veltkamp, Mieke u. a.	14' 30''	6' 0''	110
Sokal	14' 30''	8' 6''	92
Eigene Ergebnisse:	13' 48''	6' 03''	109

Tabelle 8: Normalwerte des Nativblutthrombelastogramms

Die Unterschiede erklären sich durch unterschiedliche Techniken, sei es durch das Dazwischenschalten von silikonisierten Glasgefäßen, sei es durch direktes Füllen der Küvetten am Patienten. Hinzu kommen voneinander abweichende Küvettenreinigungsmethoden. - Wir verwandten im Gegensatz zu HARTERT, der mit Bariumsulfataufschwemmung arbeitete, das Detergens

Natriumlaurylsulfat in 20 %iger Lösung. Damit konnten wir eine sichere Entfernung von Paraffinölresten erreichen. ASTRUP (1966) spülte mit einer 2 %igen reinen Seifenlösung. Für die übrigen von uns gemessenen Größen konnten teilweise keine Normalwerte in der Literatur gefunden werden. HARTERT gibt für g, die relative Gerinnselbildungsgeschwindigkeit, 10 min. an (eigener Wert 9' 57''). Für T, die Zeit bis zum Erreichen der maximalen Thrombuselastizität, wurde ein Wert von 55 min. gefunden. WALTHER und VOLHARD erhielten einen durchschnittlichen Wert von 50 min. Die Differenz erklärt sich aus der Schwierigkeit, den Scheitelpunkt der Kurve immer exakt festzulegen, da der Radius meist zu groß ist. Der Gerinnungsindex I nach DELLA SANTA u. a. ist abhängig von der Konstanten C. Wir rechneten für Nativblut nach WALTHER und VOLHARD mit $C = 270$ und erhielten für I 118,8. Der von BELLER (1955) angegebene Faktor $C = 250$ wäre demnach günstiger gewesen, da hiermit I bei 100 liegen würde.

Die postmaximale Erschlaffung PE verhielt sich im Nativ- und im Citratblut annähernd gleich (Normalwerte Abbildung 7).

Die Werte für Citratvollblut lassen sich mit den Normalwerten der Literatur kaum vergleichen, da meist methodische Differenzen bestehen. In der Tabelle 9 sind diese Unterschiede demonstriert.

AUTOR	r	k	Em	METHODE
Hartert	8' 40''	3' 20''	122	Citratvollblut 1 : 4 - Zwei Teile Blut wurden mit einem Teil 1,29 % CaCl_2 rekalzifiziert.
Hartert Schaefer	5'	2' 20''	147	Citratvollblut 1 : 10 - 0,36 ml m/40 CaCl_2 (mit 0,79 g NaCl/100 ml isoto- nisch gemacht) zu 0,36 ml Citratblut.
Leroux	12'	4'	100	Citratvollblut 1 : 4 - in der Küvette rekalkifiziert: 0,25 ml Blut + 0,1 ml 1,29 %ige CaCl_2 -Lösung.
Schneider Rodermund	8' 25''	4' 4''	109	Citratvollblut 1 : 4 - 0,3 ml m/10 CaCl_2 -Lösung zu 2 ml Blut.
Eigene:	9' 57''	5' 39''	87,5	Citratvollblut 1 : 10 - 0,6 ml Blut zu 0,4 ml m/16 CaCl_2

Tabelle 9: Zusammenstellung eigener Ergebnisse mit den Ergebnissen anderer Autoren für das Citratvollblut-thrombelastogramm mit Hinweis auf Unterschiede in der Methodik.

Auffallend ist dabei besonders der Unterschied der maximalen Amplituden von 147 (bei Rekalkifizierung mit m/40 CaCl_2 -Lösung) und 87,5 (bei Rekalkifizierung mit m/16 CaCl_2 -Lösung). Der höhere Dissoziationsgrad der niedrigermolaren Lösung scheint eine Beschleunigung der gesamten Gerinnungsvorgänge zu bewirken. Die Angriffspunkte des Kalzium liegen sowohl in der Vorphase der Gerinnung, wo es für die Reaktion zwischen dem Faktor VIII und IX erforderlich ist, als auch in der zweiten Phase, wo es auf das polymere Fibrin wirkt (DEUTSCH).

Die Erhöhung der Temperatur im Thrombelastographen auf 42°C brachte sowohl für Nativblut als auch für Citratblut Ergebnisse, die der VAN'T HOFF'schen Regel entsprechen. Sie besagt, daß eine Temperaturerhöhung um 10°C die Reaktionsgeschwindigkeit chemischer Vorgänge auf das 2 - 4fache, die physikalischer Vorgänge auf das 1,1 - 1,4fache erhöht.

Dieser Temperaturkoeffizient K ist bei Energieübertragungen auf das Atom, die von der thermischen Bewegungsgröße unabhängig sind, gleich 1,0 (NETTER). Mit steigender Temperatur kommt eine Veränderung der Elektrolytlöslichkeit hinzu, da die Wassermoleküle aus ihren Assoziationsbindungen teilweise freigesetzt werden und damit durch eine Zunahme des sogenannten freien Wassers eine höhere Elektrolytlöslichkeit erreicht wird.

Der Zusammenhang zwischen Temperatur und Gerinnung wird in der Literatur mehr in Bezug auf die Hypothermie untersucht. Selten wird bei diesen Untersuchungen die physiologische Temperatur von 37°C überschritten (15, 66, 86, 105).

BURSTEIN und GUINAND fanden, daß das Fibrin in Anwesenheit mehrerer Antagonisten der Fibrinforma~~tion~~ durch Hitze koagulierbarer wird (fibrin~~o~~plastischer Effekt).

Nach DAUSSET und COLIN wird durch eine ein- bis zweiminütige Erhitzung auf 45°C den Thrombozyten die Aggregationsfähigkeit genommen, während die Agglutinationsfähigkeit erhalten

bleibt. 42° C liegen unterhalb der Grenze bei der Schädigungen der Enzyme und Zellen vorkommen. Bei DEUTSCH fanden wir, daß die temperaturempfindlichsten Faktoren des Gerinnungssystems (Fibrinogen, Faktor IX, die Thrombozytenfaktoren 1, 2, 3, das Plättchen Co-Thromboplastin, Proaktivator und Aktivator) in einem Bereich von $50 - 56^{\circ}$ C zerstört werden.

Nach unseren Untersuchungen ändern sich Thrombozyten, Faktor V und VII und der QUICK-Wert nicht signifikant bei einer Temperatur von 42° C (QUICK-Wert und Faktoren bei dieser Temperatur mit einer Minute Wasserbadinkubation und der üblichen Methode bestimmt).

Im Euglobulin-Lysetest wurde eine signifikant beschleunigte Lyse erreicht.

Thrombelastographische Untersuchungen bei Variation der Temperatur sind uns nur von GUTH bekannt. Er arbeitete im Gegensatz zu uns mit Citratplasma und erhielt für den Temperaturbereich über 37° C eine Zunahme der Retraktionsgeschwindigkeit, eine Verlängerung der r- und k-Zeit und eine Verkleinerung der maximalen Thrombuselastizität. Für die Retraktion und für die maximale Amplitude können wir diese mit Citratplasma gewonnenen Ergebnisse auch für Nativvollblut und für Citratvollblut bestätigen. Für r und k erhielten wir für die höhere Temperatur eine Verkürzung der Werte. Unsere Ergebnisse entsprechen der RGT-Regel (Reaktions-Geschwindigkeits-Temperatur-Regel), wonach bei Temperaturerhöhung eine

Beschleunigung der Gesamtreaktion, also auch der Retraktion, zu erwarten sei. Da sich aber die Ausbildung der maximalen Thrombusfestigkeit und die Retraktion überschneiden, wird ein schnelleres und früheres Einfallen der Retraktion zu einer Verkleinerung der maximalen Amplitude führen.

Besonders deutlich wird dies bei T, der Gesamtzeit bis zum Erreichen der maximalen Amplitude: 110 gegen 71 mm bei Nativblut ($37^{\circ}\text{C} - 42^{\circ}\text{C}$) und 74 gegen 56 mm bei Citratblut.

Die interessanteste Erscheinung bei diesen Untersuchungen war die Beschleunigung der Fibrinolyse im Thrombelastogramm bei 42°C , besonders bei Verwendung von Nativvollblut. Hierbei scheinen durch die Temperaturerhöhung besonders die Aktivatoren gefördert zu werden: Entweder dadurch, daß die Inaktivatoren in diesem geschlossenen System stöchiometrisch reagieren oder daß sie durch die höhere Temperatur früher inaktiviert werden, also ein anderes Temperaturoptimum haben als die Aktivatoren.

Das Nativblutthrombelastogramm bei 42°C ist deshalb zur Erfassung der Fibrinolyse besonders geeignet, weil es gleichzeitig auch die anderen Phasen der Gerinnung erfaßt. Da mit dem Blut nach der Entnahme keinerlei Manipulationen vorgenommen werden müssen (keine Chemikalienzusätze, keine Verdünnungen) scheint hiermit eine genauere quantitative Aussage möglich zu sein wie mit dem Euglobulinlysetest oder der Fibrinplattenmethode. Die Empfindlichkeit liegt dabei in der Nähe

des Euglobulinlysetestes. Die Bestätigung dieser Ergebnisse durch in vitro-Versuche mit Streptase ist durch den Wegfall der Inaktivatoren eindeutig.

Von einer sicheren Fibrinolyse im Thrombelastogramm kann nur bei einer vollständigen Vereinigung der beiden Kurvenschenkel gesprochen werden, da die postmaximale Erschlaffung bei der höheren Temperatur größer wird. Das entspricht der von BENTHAUS beobachteten Beschleunigung der Retraktionsgeschwindigkeit bei Temperaturerhöhung.

2.) DISKUSSION DES KLINISCH EXPERIMENTELLEN TEILS:

Thrombelastographische Untersuchungen bei Leberkranken wurden schon 1953 von MAHR unternommen. Er konnte bei seinen 16 Fällen von Lebercirrhosen mit Ikterus keine eindeutigen Veränderungen feststellen. BROICHER und EGLI fanden bei den von ihnen untersuchten Patienten trotz normaler Thrombozytenzahlen eine deutliche Verminderung der maximalen Thrombuselastizität und glaubten, daß eine Verringerung der die Thrombusfestigkeit beeinflussenden Faktoren vorliegt.

IMDAHL u. a. stellten nur bei 11 % von 17 Lebercirrhosen mit Oesophagusvarizen eine Verminderung der maximalen Amplitude fest; bei PAMUK u. a. waren es 21 % (Citratvollblutthrombelastogramm). Die Faktoren V und VII und der QUICK-Wert

zeigten sich bei Lebercirrhosen erniedrigt (52, 60, 63, 64, 70, 73). SCHULZ (1954) erkannte eine Beziehung zwischen Schweregrad der Cirrhose und Fibrinogenspiegel. Es erwies sich in Untersuchungen, daß entweder die Thrombozyten vermindert (36, 97) oder in der Aggregation gestört (13, 29, 121) sind. Die Fibrinolyse ist nach den Untersuchungen von DE NICOLA und SOARDI bei Cirrhosen immer gesteigert. Für KWAAN u. a. ergab sich keine Beziehung zwischen Stärkegrad der Fibrinolyse und Schweregrad der Lebererkrankung.

Bei O'CONNELL u. a. hatte nur einer von 15 Cirrhotikern eine gesteigerte fibrinolytische Aktivität. Ähnliche Untersuchungen mit quantitativ voneinander abweichenden Ergebnissen wurden noch von einer Reihe anderer Autoren angestellt (33, 35, 62, 73, 94, 95, 97, 109, 113, 119, 122). Als Erklärung der Fibrinolyse wurde eine Verminderung der Plasminogen-Aktivator-Clearence (FLETCHER u. a.), eine gesteigerte spontane Plasminaktivität (VAN DE LOO, SCHMIESING) ein Abfall der Seruminhibitoren (O'CONNELL u. a.), eine Verminderung der Inaktivierung durch die Leber (JANUSZKO u. a.) und eine gesteigerte Aktivatorfreisetzung nach Lebergewebserfall (SHIRAI) herangezogen.

Die Beziehung zwischen der Verminderung der Faktoren der Prothrombinfraktion, dem Abfall der Thrombozyten und der Steigerung der Fibrinolyse konnte erst durch den Begriff der Verbrauchskoagulopathie hergestellt werden.

Die Verbrauchskoagulopathie kommt nicht nur bei Lebercirrhose vor, sondern wird ebenso bei gynäkologischen Erkrankungen, beim Schwarzman-Sanarelli-Phänomen und seinen Äquivalenten, bei der Promyelozytenleukämie und bei hämolytischen Transfusionszwischenfällen beschrieben (38, 78, 80, 84, 123).

Bei Lebercirrhosen scheint eine mit dem Schweregrad der Cirrhose zunehmende Einengung der Pfortaderstrombahn ursächlich zu sein. So kann man die Blutungsneigung des Lebercirrhotikers in drei zusammenhängende Abschnitte einteilen:

- 1.) Folgen einer Synthesestörung für Gerinnungsfaktoren
- 2.) Umsatzstörungen im Sinne eines kontinuierlich ablaufenden intravasalen Gerinnungsprozesses
- 3.) Fibrinolyse, die entweder
 - a) konsekutiv auf die gestörte Blutgerinnung
 - b) durch die verminderte Aktivator-Clearence des RES
oder
 - c) durch vermehrte Aktivator-Freisetzungzustande kommt (HÖRDER).

Die Synthesestörungen von Gerinnungsfaktoren, insbesondere der Prothrombingruppe, sind bei Lebererkrankungen schon länger bekannt (26, 65). Sie sind jedoch bei Lebercirrhosen selten so ausgeprägt, daß sie alleinige Blutungsursache sein könnten.

Die deutlich verminderte Leberdurchblutung des Cirrhotikers (12, 56, 112) führt über eine Stase in den Portalvenen zur Freisetzung von gerinnungsaktiven Stoffen aus der geschädigten Gefäßwand.

Es ist weiterhin zu berücksichtigen, daß das hämostatische Gleichgewicht das Ergebnis eines dynamischen Prozesses zwischen Gerinnselaufbau, dem turn-over in den Gefäßen und der Clearance der Endprodukte der Gerinnung ist (LASCH u. a. So kommt es zu einem kontinuierlich ablaufenden intravasalen Gerinnungsprozeß mit folgender Verminderung der Plättchenzahl, Verlängerung der Thrombinzeit, Abfall von Faktor XIII, VIII und V. Die Fibrinogenbestimmung mit den herkömmlichen Methoden ist mit Fehlermöglichkeiten behaftet, so daß bei Fällen von Verbrauchskoagulopathie auch normale und erhöhte Fibrinogenspiegel festgestellt werden konnten (LASCH, 1969).

Neben der Clearance funktion des Leber-RES für gerinnungsaktive Stoffe (79, 80, 82, 117) fanden GUEST, BOND und FLETCHER u. a. bei Cirrhosen eine verminderte Clearancefunktion für die Aktivatoren der Fibrinolyse. Wichtig erscheint in diesem Zusammenhang der Tierversuch von JANUSZKO, der nach einer Drosselung der portalen Leberdurchblutung ein reversibles Ansteigen der fibrinolytischen Aktivität im peripheren Blut fand. In histochemischen Untersuchungen von DENK u. a. wurde die fibrinolytische Aktivität bei Lebercirrhosen

in Kapillaren an der Bindegewebe-Parenchymgrenze lokalisiert. Im Parenchym selbst fand sich kein Anzeichen für eine vermehrte fibrinolytische Aktivität.

Ein wichtiges diagnostisches Kriterium bei einer fibrinolytischen Blutung als Folge einer Verbrauchskoagulopathie ist die Beherrschbarkeit durch die Therapie mit Heparin (54, 77, 78, 120, 124).

Diese Wirkung erklärt sich in erster Linie durch den Antithrombineffekt des Heparins.

LASCH u. a. (1966) sahen bei experimentellen Verbrauchskoagulopathien eine Erniedrigung der Thrombozytenfaktoren 1 und 3 und des ATP. Das führt zu einer Unfähigkeit der Plättchen genügend Serotonin zu konzentrieren, so daß die Plättchenadhäsivität und die in-vitro Retraktion des Gerinnsels unvollständig bleiben. Ein Vergleich der maximalen Thrombuselastizität und der ATP-Konzentration der Plättchen zeigte eine konstante Abhängigkeit. WEBER u. a. erzielten bei Untersuchungen über die Thrombozytennukleotide beim Schwarzman-Sanarelli-Phänomen die gleiche Beziehung.

Unsere Untersuchungen ergaben mit fortschreitender portaler Dekompensation der Lebercirrhosen einen Abfall aller untersuchten Gerinnungsfaktoren (QUICK-Wert, Faktor V und VII) und der Thrombozyten. Für das Fibrinogen konnten wir keinen signifikanten Abfall nachweisen. Diese Ergebnisse stimmen mit den eingangs beschriebenen Ergebnissen anderer Autoren überein.

Die thrombelastographischen Untersuchungen ergaben bei der portal dekompensierten Gruppe einen signifikanten Abfall der maximalen Thrombuselastizität, der sich einmal aus den verminderten Plättchenzahlen erklärt, zum anderen auch durch die Veränderungen der Plättchenfunktionen auf Grund der verminderten Nukleotid-Konzentration (79, 126) mitbedingt sein dürfte. Diese Tatsache bewirkt zusammen mit der Verminderung der Faktoren V und VII und des QUICK-Wertes die Verlängerung der r- und k-Zeit im Thrombelastogramm.

Es wurde außerdem bei portal dekompensierten Cirrhosen ein deutlich stärkerer Fibrinolysegrad als bei den nicht portal dekompensierten Patienten gefunden. Dies kommt besonders deutlich in Abbildung 17 zum Ausdruck, wo nur 10 % der portal nicht dekompensierten eine starke Fibrinolyse aufweisen, dagegen aber 45 % der portal dekompensierten Patienten. Wir konnten diese Ergebnisse durch Bestimmung der Euglobulin-Lysezeit, durch die Fibrinplattenmethode und durch Nativ-blutthrombelastogramme bei 37° C und 42° C gewinnen.

Ursächlich kommen die dabei eingangs genannten drei Punkte in Frage, und zwar

- 1.) eine sekundäre Fibrinolyse als Folge einer Verbrauchsreaktion und des dadurch gestörten Fließgleichgewichts zwischen Gerinnung und Lyse,
- 2.) eine verminderte Aktivator-Clearance des Leber-RES

und wahrscheinlich auch

3.) eine vermehrte Aktivator-Freisetzung.

V. ZUSAMMENFASSUNG DER ERGEBNISSE:

1.) DES METHODISCH EXPERIMENTELLEN TEILS:

- a) Wir haben die Normalwerte der Thrombelastographie für alle uns bekannten Meßgrößen, sowohl für Nativvollblut als auch für Citratvollblut (1 : 10, mit m/16 CaCl_2 -Lösung rekalkifiziert) bestimmt und mit den in der Literatur angegebenen Werten verglichen.
- b) Die Normalwerte im Thrombelastogramm bei Erhöhung der Temperatur auf 42°C verhalten sich für Nativvollblut und für Citratvollblut gemäß der RGT-Regel.
- c) Bei vergleichenden Wasserbaduntersuchungen von 37°C und 42°C Inkubationstemperatur für die Faktoren V und VII, den QUICK-Wert und die Thrombozyten wurden keine signifikanten Unterschiede gefunden.
- d) Bei Patienten mit einer Fibrinolyse konnte aufgezeigt werden, daß durch Erhöhung der Temperatur um 5°C (auf 42°C) bei Verwendung von Nativvollblut eine Steigerung der Empfindlichkeit des Thrombelastographen für die

Fibrinolyse analog der RGT-Regel bewirkt wird.

Weniger deutlich waren die Unterschiede bei Verwendung von Citratvollblut. Die Empfindlichkeit der Fibrinolyseuntersuchung mit dem Nativblutthrombelastogramm bei 42°C liegt zwischen dem Euglobulin-Lysetest und der Fibrinplattenmethode, bietet jedoch den Vorteil der Aufzeichnung des gesamten Gerinnungsverlaufs.

- e) Wasserbadversuche mit dem Euglobulin-Lysetest bei 37°C und 42°C brachten eine deutliche Beschleunigung der Lysezeit.

2.) DES KLINISCH EXPERIMENTELLEN TEILS:

93 Lebercirrhosen verschiedener Schweregrade wurden untersucht und in zwei Gruppen eingeteilt:

I. portal nicht dekomensierte
und

II. portal dekomensierte Lebercirrhosen

(Definitionen auf Seite 24).

Dabei kamen wir zu folgenden Ergebnissen:

- 1.) Der QUICK-Wert, die Faktoren V und VII und die Thrombozyten sind in der Gruppe II signifikant niedriger.
- 2.) Für den Fibrinogenwert konnte dies nicht festgestellt werden.

- 3.) Im Thrombelastogramm ist die maximale Thrombuselastizität bei den portal dekompensierten Cirrhosen gegenüber der Vergleichsgruppe eindeutig herabgesetzt und die Gerinnselbildungsgeschwindigkeit sowie der k-Wert sind verlängert.
- 4.) Die Fibrinolyse ist in der Gruppe II gegenüber der Gruppe I erheblich gesteigert. Starke Fibrinolyse kommen bei portal nicht dekompensierten Cirrhosen praktisch nicht vor.
- 5.) Wir haben den Zusammenhang dieser Ergebnisse mit der durch die Einengung der Pfortaderstrombahn und die Funktionsänderungen des Leber-RES hervorgerufenen Verbrauchskoagulopathie diskutiert.

V. LITERATURVERZEICHNIS:

- 1.) AMERY, A., Vermylen, C. Verstraete, M.:
Enhancing the fibrinolytic activity of
human blood by occlusion of blood ves-
sels.
THROMBOS. DIATHES. HAEMORRH. (Stuttg.)
7, 70 (1962)
- 2.) ASTRUP, T., Müllertz, S.:
Zit. aus: Jürgens, J., Beller, F.K.:
Klinische Methoden der Blutgerinnungs-
analyse.
THIEME-VERLAG, Stuttgart (1959)
- 3.) ASTRUP, T., Egeblad, K.:
TEG-pattern produced by high fibrinoly-
tic agents incorporated in fibrin.
AMER. J. PHYSIOL. 209, 84 (1965)
- 4.) ASTRUP, T.: Tissue activators of plasminogen.
FED.PROC. 25, 42 (1966)
- 5.) BELLER, F.K.: Studi di thrombelastographia.
EDIZ.D.HAEMATOLOGICA, Pavia, Comm.No.5,
38 (1955)
- 6.) BELLER, F.K.: TEG-Untersuchungen bei Störungen der
Vorphase und ersten Phase der Blut-
gerinnung.
BLUT, 2, 112 (1956)
- 7.) BENTHAUS, J.: Über die Retraktion des Blutgerinnsels.
THROMBOS. DIATHES. HAEMORRH. 3, 311
(1959)
- 8.) BERGSTRÖM, K., Blomback, B., Klein, G.:
Studies on plasma fibrinolytic activity
in a case of liver cirrhosis.
ACTA MED. SCAND. 168, 291 (1960)
- 9.) BLEIBTREU, M.: Über die Thrombindarstellung, Thrombin-
natur und Wirkung:
Zur Frage des Einflusses der Temperatur.
PFÜGERS ARCH. 213, 656 (1926)
- 10.) BOROS, H.: Stauungsbedingte lokale Fibrinolyse.
MED. WELT 6, 302 (1966)

- 11.) BRADLEY, J. J., Mc. Clelland, J.N.:
Grundlegende statistische Begriffe.
VERLAG HANS HUBER, Bern - Stuttg.(1966)
- 12.) BRADLEY, S.E., Ingelfinger, F.J.,
Bradley, G.P., Curry, J.J.:
The estimation of hepatic flow in man.
J. CLIN. INVEST. 24, 890 (1945)
- 13.) BREDDIN, K., Bürck, K.:
Zur Klinik der Thrombozytenfunktions-
störungen unter besonderer Berücksichti-
gung der Ausbreitungsfähigkeit an sili-
konisierten Glasflächen.
THROMBOS. DIATHES. HAEMORRH. 9, 525
(1963)
- 14.) BROICHER, H., Egli, H.:
Das TEG bei Erkrankungen der Leber und
des Gallenwegssystems.
DTSCH.MED. WSCHR. 86, 2540 (1961)
- 15.) BUGGY, B.:
Über das Temperaturoptimum der Blut-
gerinnung.
SCHWEIZ. MED. WSCHR. 78, 284 (1948)
- 16.) BURSTEIN, M., Guinand, A.:
Sur la coagulation du fibrinogene après
la chauffe du plasma.
J. PHYSIOL. (PARIS) 46, 799 (1954)
- 17.) DAUSSET, J., Colin, M.:
Technic de recherche des thrombagglu-
tinines immunologiques:
Influence du chauffage préalable de la
suspension plaquettaire.
REV. FRANC. CLIN. BIOL. 3, 60 (1958)
- 18.) DE MATTHEIS, F., Vulpis, N.:
The influence of blood corpuscles on
the clot firmness,
THROMBOS. DIATHES. HAEMORRH. 4, 71
(1959)

- 19.) DELLA SANTA, R., Duraffourd, P.:
Depistage de l'état thrombophile par la
methode de Hartert.
PREM.CONCR.INTERN.SUR LES THROMBOSES ET
EMBOLIES
Verlag Benno Schwabe und Co., Basel
1954, 590
- 20.) DELLA SANTA, R.: Une nouvelle methode depistage des
diatheses thrombophiles. La TEG selon
Hartert.
PRAXIS 43, 89 (1954)
- 21.) DE NICOLA, P.: Der Benzbarkeitsindex zur Auswertung
der Oberflächenerscheinungen bei der
Blutgerinnung.
KLIN.WSCHR. 30, 512 (1952)
- 22.) DE NICOLA, P.: Analysis of the streptokinase activated
fibrinolysis by means of thrombelastog-
raphie.
BLUT 3, 20 (1957)
- 23.) DE NICOLA, P.: Thrombelastographie.
C.C.THOMAS ED., USA 1957
- 24.) DE NICOLA, P., Soardi, F.:
Fibrinolysis in liver deseases. Study
of 109 caes by means of the Fibrin
Plate Method.
THROMBOS.DIATHES.HAEMORRH. 2, 290 (1958)
- 25.) DENK, H., Schnack, H., Deutsch, E.:
Histochemischer Nachweis fibrinolytisch.
Aktivität in Leberbiopsien.
IM DRUCK (1968)
- 26.) DEUTSCH, E.: in: Thromboembolische Erkrankungen von
Naegeli, Th., Matis, P., Groß, R.,
Runge, H., Sachs, H.W.
SCHATTAUER VERLAG 1960, S. 87 u. Tafeln
- 27.) DEUTSCH, E.: Plasmatisch bedingte Blutungsübel:
4.: Verbrauchskoagulopathien
WIEN.KLIN.WSCHR. 78, 339 (1966)
- 28.) DINTENFASS, L. Rozenberg, M.C.:
Effect of temperature, velocity gra-
dient and Heparin on in vitro blood
coagulation and platelet aggregation.
THROMBOS.DIATHES.HAEMORRH. 17, 113 (1957)

- 29.) DUNCAN, P., Ream, J., Kenneth, S.:
Platelet aggregation in patients with
Laennec's cirrhosis of the liver.
NEW ENGL. J.MED. 276, 1344 (1967)
- 30.) EGLI, H.:
Physiologische Grundlagen der Fibrinolyse.
Experimentelle und therapeutische Fibrinolyse.
V. HAMBURGER SYMPOSIUM ÜBER BLUTGERIN-
NUNG 1962
SCHATTAUER VERLAG, 1963
- 31.) EICHENBERGER, E.: Fibrinolyse nach i.v. Injektion bakterieller Pyrogene.
ACTA NEUROVEG. 1955, 11201
- 32.) EYSSERIC, G., Bourde, C., Beraud, P., Lebre, V.:
TEG on plasma and whole citrated blood.
ANN.BIOL.CLIN. 20, 43 (1962)
- 33.) FEARNLEY, G.R.: Plasma fibrinolytic activity in cirrhosis of the liver.
LANCET I, 450 (1956)
- 34.) FISCHER, R., Duraffourd, P., Della Santa, R.:
Modes d'expression du TEG (methode de Hartert).
PRAXIS 43, 610 (1954)
- 35.) FLETSCHER, A.P., Biedermann, O., Moore, D., Alkjaersig, N., Sherry, S.:
Abnormal plasminogen-plasmin system activity (fibrinolysis) in patients with hepatic cirrhosis.
It's cause and consequences.
J.CLIN.INVEST. 43, 681 (1964)
- 36.) FRICK, W.:
Thrombozytopenie und Leberzirrhosen.
SCHWEIZ.MED.WSCHR. 97, 407 (1967)
- 37.) GEBRAUCHSANWEISUNG FÜR DEN THROMBELASTOGRAPHEN:
Firma Hellige, Freiburg 1955
- 38.) GRAEFF, H., Kuhn, W., Bleyl, U.:
Verbrauchskoagulopathie und Lysekoagulopathie bei menschlichen Äquivalenten des Sanarelli-Schwartzman Phänomens.
THROMBOS! DIATHES.HAEMORRH. 17, 144 (1967)

- 39.) GROSS, R., Holemans, R.:
Experimentelle Untersuchungen der
Fibrinolyse mit dem TEG.
ACTA Haemat. (Basel) 26, 110 (1961)
- 40.) GUEST, M.M., Bond, F.:
In vitro activation of fibrinolysis
by peptone
THROMBOS.DIATHES.HAEMORRH. 14, 593 (1966)
- 41.) GUTH, H.:
Der Einfluß verschiedener Temperaturen
auf den Verlauf der Plasmagerinnung im
TEG.
DISSERTATION, Heidelberg 1952
- 42.) HARTERT, H.:
Blutgerinnungsstudien mit der Thromb-
elastographie, einem neuen Unter-
suchungsverfahren.
KLIN.WSCHR. 26, 577 (1948)
- 43.) HARTERT, H.:
Thrombelastographische Arbeiten zur
Thrombusbildung.
KLIN.WSCHR. 27, 789 (1949)
- 44.) HARTERT, H.:
Thrombelastographische Untersuchungen
zur Fibrinolyse.
KLIN.WSCHR. 28, 77 (1950)
- 45.) HARTERT, H.:
Die Thrombelastographie:
Eine Methode zur physikalischen Analyse
der Blutgerinnung.
Z.GES.EXP.MED. 117, 189 (1951)
- 46.) HARTERT, H.:
Klinische Blutgerinnungsstudien mit der
Thrombelastographie:
1.) Physiologische und methodische
Grundlagen der Thrombelastographie.
DTSCH.ARCH.KLIN.MED. 199, 284 (1952)
2.) Die Thrombozytopathien.
DTSCH.ARCH.KLIN.MED. 199, 293 (1952)
3.) Plasmatische Gerinnungsdefekte
DTSCH.ARCH.KLIN.MED. 199, 402 (1952)
4.) Vaskuläre hämorrhagische Diathesen.
DTSCH.ARCH. KLIN.MED. 199, 414 (1952)
- 47.) HARTERT, H.:
Die Thrombelastographie
DTSCH.ARCH.KLIN.MED. 199, 562 (1952)
- 48.) HARTERT, H.:
Zur thrombelastographischen Kontrolle
der Thromboembolieprophylaxe und Thera-
pie
Z.KLIN.MED. 153, 423 (1955)

- 49.) HARTERT, H.: Coagulopathies and Thrombelastographie.
THROMBOS.DIATHES.HAEMORRH. 6, 31, (1962)
- 50.) HARTERT, H., Schaefer, A.:
The physical and biological constants
of Thrombelastographie.
BIORRHEOLOGY 1, 31 (1962)
- 51.) HÖRDER, M.-H., Winkelmann, G.:
Veränderungen der Haftfähigkeit durch
Leukozyten der myeloischen Reihe.
ACTA HAEMAT. (Basel) 18, 261 (1957)
- 52.) HÖRDER, M.-H., Weinreich, J.:
Blutchemische Befunde bei Leberparen-
chymerkrankungen und extrahepatischem
Verschluß.
DTSCH.MED.WSCHR. 89, 2071 (1964)
- 53.) HÖRDER, M.-H., Huth, K., Heene, D., Leinweber, B.,
Lasch, H.G.:
Verbrauchskoagulopathie bei Lebercirrho-
sen.
VORTRAG: 74. Tagung der dtsh.Ges. f.
Innere Medizin gemeinsam mit der dtsh.
Ges. für Rheumatologie.
Wiesbaden, April 1968.
- 54.) HÖRDER, M.-H., Martin, G.:
Therapie der Verbrauchskoagulopathien
und der fibrinolytischen Blutungen.
INTERN.PRAX. 8, 261 (1968)
- 55.) HÖRDER, M.-H.: Consumption coagulopathy in cirrhosis
of the liver.
VORTRAG: Seventeenth Annual Sympos. on
Blood Detroit, USA, January 1969
- 56.) HOFFMEISTER, H.-E.:
Die Leberdurchblutung bei Cirrhotikern
vor und nach Anastomosoperationen.
ACTA Hepato-SPLENOL. (Stuttg.) 14, 358
(1967)
- 57.) HOLBURN, R.R.: Zit. nach "Beiträge zur Diagnostik der
Gerinnungsstörungen"
BEHRING-WERKE-LABORATORIUMSBLÄTTER 1,
83 (1961)

- 58.) HOLLAND, 'D., Bonneville, B.:
Les hémorragies dans les cirrhoses.
HEMOSTASE 5, 323 (1965)
- 59.) HÜCKEL, W.: Theoretische Grundlagen der organischen Chemie
8. Auflage, 2. Band, Seite 541 ff.
Akademische Verlagsgesellschaft Geest & Portig K.G., Leipzig 1957
- 60.) HUNTER, R.B., Walker, W.:
The coagulation defect in liver diseases
THROMBOSE UND EMBOLIE, Referate der 1.
intern. Tagung Basel 1954
Benno Schwabe & Co., Basel 1955
- 61.) IMDAHL, H., Egli, H., Kessler, K., Hennrich, G.:
Über den Wert gerinnungsphysiologischer
Untersuchungen bei Erkrankungen der
Leber und des Gallenwegssystems in der
Chirurgie
ÄRZTL.WSCHR. 12, 481 (1957)
- 62.) JANUSZKO, T., Furmam, M., Buluk, K.:
The kidney and the liver as organs
regulating the fibrinolytic system of
the circulating blood.
THROMBOS.DIATHES.HAEMORRH. 15, 554 (1966)
- 63.) JOHANNSSOHN, S.A.:
Studies on blood coagulation factors in
a case of liver cirrhosis, remission of
the hemorrhagic tendency on treatment
with heparin.
ACTA MED. SCAND. 175, 177 (1964)
- 64.) HOLBURN, R.R.: Zit. nach "Beiträge zur Diagnostik der
Gerinnungsstörungen"
Behring-Werke, LABORATORIUMSBLÄTTER 1,
83 (1961)
- 65.) JÜRGENS, J.: Leberdiagnostik mit der Blutgerinnungs-
analyse.
MEDIZINISCHE 21, 857 (1958)
- 66.) JÜRGENS, J., Beller, F.K.:
Klinische Methoden der Blutgerinnungs-
analyse.
THIEME-VERLAG, Stuttgart, 1959

- 67.) KAULLA, K.N., von:
Is 37°C the optimal clotting temperature
for human blood?
ACTA HAEMAT. (Basel) 25, 56 (1961)
- 68.) KOLLER, F., Loelinger, E.A., Duckert, F.:
Faktor VII Bestimmung.
ACTA HAEMAT. (Basel) 6, 1 (1951)
- 69.) KOLLER, F.: Intravascular clotting and spontaneous
fibrinolysis.
ACTA HAEMAT. (Basel) 31, 239 (1964)
- 70.) KOPP, I., Gerhartz, H.:
Die klinische Blutgerinnungsanalyse für
die Beurteilung von Lebererkrankungen.
ARCH.KLIN.MED. 212, 97 (1959)
- 71.) KOWALSKI, E., Kopec, M., Niewiarowski, S.:
An evaluation of euglobulin method for
the determination of fibrinolysin.
J.CLIN.PATH. 12, 215 (1959)
- 72.) KUGELMASS, I.N.: Sur le mechanism de la coagulation du
sang.
SOC.BIOLOG. 87, 882 (1922)
- 73.) KUPFER, H.G., Gee, W., Ewald, A.T., Turner, M.E.:
Statistical correlation of liver
function tests with coagulation factor
deficiencies in Laennec's cirrhosis.
THROMBOS.DIATHES.HAEMORRH. 9, 317 (1964)
- 74.) KWAAN, H.C., Mc Fadzean, A.J.S., Cook, J.:
Plasma fibrinolytic activity in cirrho-
sis of the liver.
LANCET 1, 132 (1956)
- 75.) LAKI, K., Kitzinger, C.:
Heat changes during clotting of fibrino-
gen.
NATURE (Lond.) 178, 645 (1961)
- 76.) LASCH, H.G., Rodriguez-Erdmann, F., Schimpf, K.:
Antithrombin III und Anti-Blutthrombo-
kinase bei experimenteller Verbrauchs-
koagulopathie.
KLIN.WSCHR. 39, 645 (1961)

- 77.) LASCH, H.G., Rodriguez-Erdmann, F.:
Qualitative und quantitative Störungen
der Thrombozyten nach Injektion hochmo-
lekularer Polymere.
THROMBOS.DIATHES.HAEMORRH. (Stuttg.)
7, 205 (1962)
- 78.) LASCH, H.G., Krecke, H.-J., Rodriguez-Erdmann, F.,
Sessner, H.H.; Schütterle, G.:
Verbrauchskoagulopathien (Pathogenese
und Therapie)
FOLIA HAEMAT. 6, 326 (1961)
- 79.) LASCH, H.G., Roka, L., Heene, D.:
Experimental intravascular clotting.
in: "Pathogenesis and Treatment of
Thromboembolic Diseases"
Internat. Symposium Basel 1965
F.K.SCHATTAUER-VERLAG 1966, S. 533
- 80.) LASCH, H.G., Heene, D., Huth, K., Sandritter, W.:
Pathophysiology, clinical manifestations
and therapy of consumption-coagulopathy.
AMER.J.CARDIOL. 20, 381 (1967)
- 81.) LASCH, H.G.:
Reputed aspects of disseminated intra-
vascular coagulation.
17th Annual Sympos. on Blood,
Wayne State University, Detroit 1969
- 82.) LEE, L.:
Reticuloendothelial clearance of circula-
ting fibrin in pathogenesis of gene-
ralized Shwartzman reaction.
J. EXP. MED. 115, 1065 (1962)
- 83.) LEROUX, M.:
La thrombelastographie.
THESE DOCT.MEDICINE, Paris, Garcia,
Ed. Asnière 1957
- 84.) LICHT, W., Jutzler, G.A., Büch, U., Hofmann, K.T.:
Verbrauchskoagulopathien bei hämolyti-
schem Transfusionszwischenfall.
DTSCH.MED.WSCHR. 93, 344 (1968)
- 85.) LOELINGER, E.A., Veltkamp, J.J., Mattern, M.J.,
Hooij, H.J.:
Disposable plastic cuvettes for thromb-
elastography
THROMBOS.DIATHES.HAEMORRH. 9, 570 (1963)

- 86.) LOSNER, S., Volk, B.W.:
Influence of temperature upon heparin
and citrate clotting time.
AMER.J.MED.SOC. 226, 61 (1953)
- 87.) LÜSCHER, E.F.: Diagnostik der Fibrinolyse.
V. Hamburger Symposion über Blutgerinnung 1962
F.K.Schattauer-Verlag 1963, S. 15
- 88.) NETTER, H.: Theoretische Biochemie
SPRINGER-VERLAG, Berlin-Göttingen,
Heidelberg 1959
Seite 554 ff.
- 89.) MAHR, K.: Thrombelastographische Untersuchungen
bei Leberfunktionsstörungen.
DISSERTATION Heidelberg 1953
- 90.) MALMEJAC, R.: On the constants of TEG: dynamic and
cinitic aspects.
C.R.SOC. BIOL. (Paris) 155, 2319 (1961)
- 91.) MARTINI, G.A.: Blutungen durch portale Hypertension.
In: "Das Sanarelli-Schwarzman-Phänomen".
Verhandlungen der deutschen Arbeitsge-
meinschaft für Blutgerinnungsforschung
beim 8. Symposion Tübingen 1964
F.K.SCHATTAUER-VERLAG, Stuttg. 1964,
S. 124
- 92.) MILSTONE, H.: A factor in normal human blood which
participates in streptococcal fibrino-
lysis.
J.IMMUNOL. 42, 109 (1941)
- 93.) MÜLLER-BERGHHAUS, G., Krecke, H.-J., Lasch, H.G.:
Thrombelastographische Untersuchungen
zum Gerinnselaufbau beim Schwarzman-
Sanarelli-Phänomen.
KLIN.WSCHR. 41, 216 (1963)
- 94.) OLLENDORF, P., Rasmussen, J., Astrup, T.:
Blood coagulation and plasma fibrino-
lysis in geriatric patients with
decreased liver function.
ACTA MED. SCAND. 179, 101 (1966)
- 95.) O'CONNELL, R.A., Grossi, C.E., Rousselot, L.M.:
Role of inhibitors of fibrinolysis in
hepatic cirrhosis.
LANCET 286, 990 (1964)

- 96.) OWREN, P.A.: Haemorrhagic diathesis due to absence of a previously unknown clotting factor.
LANCET 254, 446 (1947)
- 97.) PAMUK, H., Friedemann, R., Schwarz, C.J.:
Coagulation abnormalities in alcoholic hepatitis and cirrhosis.
GASTROENTEROLOGY 50, 402 (1966)
- 98.) PETERSEN, H., Breddin, K., Böttger, K.:
Über die Ausführung der Thrombelastographie bei klinischen Untersuchungen.
KLIN.WSCHR. 32, 328 (1954)
- 99.) PHILLIPS, L.L., Margaretten, W., Mc Kay, D.G.:
Changes in the fibrinolytic enzyme system following intravascular coagulation induced by thrombin and endotoxin.
AMER.J.OBSTET.GYNEC. 100, 319 (1968)
- 100.) QUICK, A.J.: The pathological physiology of hemorrhagic conditions.
BULL.ACAD.MED. 29, 226 (1953)
- 101.) RAPAPORT, S.I., Hjort, P.F., Patch, M.J., Jeremic, M.:
Consumption of serum factors and prothrombin during intravascular clotting of rabbits.
SCAND.J.HAEMAT. 3, 59 (1965)
- 102.) RICKLI, R.: Das fibrinolytische Fermentsystem.
CHIMIA 20, 73 (1966)
- 103.) RODRIGUEZ-ERDMANN, F.:
Studies on the pathogenesis of the generalised Schwarzman reaction.
THROMBOS.DIATHES.HAEMORRH. 12, 452 (1964)
- 104.) ROSSELLECK, H.: Zur Wirkungsweise fibrinolytischer Substanzen.
THROMBOS.DIATHES.HAEMORRH. 9, 121 (1963)
- 105.) RUBENSTEIN, E., Lack, A.:
The clotting mechanism, studies on the influence of the temperature of venous blood in the extremities.
CALIF.MED. 93, 227 (1960)
- 106.) SCHIMPF, K., Cibelius, A.:
Die physiologischen Inhibitoren der Blutgerinnung bei pathologisch gesteigerter Gerinnbarkeit in vivo.

- 1.) Die Verbrauchskoagulopathie beim Sanarelli-Schwarzman-Phänomen.
KLIN.WASCHR. 42, 431 (1964)
- 107.) SCHLEMMER, H., Hörder, M.-H.:
Gerinnung und Fibrinolyse bei Leber-
erkrankungen.
I. Mitteilung: Veränderungen des Gerin-
nungs- und fibrinolytischen Potentials
bei zunehmender Einengung der Pfortader-
strombahn.
IM DRUCK
- 108.) SCHNEIDER, W., Rodermund, O.-E., Egli, H.:
Das normale Thrombelastogramm.
THROMBOS.DIATHES.HAEMORRH. 7, 35 (1962)
- 109.) SCHULZ, F.H., Knobloch, H.:
Über den klinischen Wert der Fibrinolyse-
bestimmung.
I. Mitteilung: Fibrinolysebestimmung bei
Krankheiten der Leber und der Gallenwege.
MÜNCH.MED.WSCHR. 96, 1226 (1954)
- 110.) SCHULZ, F.H.: Über den differentialdiagnostischen Wert
der Fibrinbestimmung bei Erkrankungen
der Leber und der Gallenwege.
DTSCH.Z.VERDAU.-u.STOFFWECHSELKR. 14, 167
(1954)
- 111.) SEIDEL, W.: Die Gliederung von Dissertationen und
wissenschaftlichen Arbeiten.
MÜNCH.MED.WSCHR. 44, 2244 (1966)
- 112.) SHALDON, S., Chiandussi, L., Caesar, J., Sherlock, S.:
The estimation of the hepatic flow and
intrahepatic shunted blood flow by col-
loidal heat-denatured human serum albumin
labelled J₁₂₅.
J.CLIN.INVEST. 40, 1326 (1961)
- 113.) SHARP, A.A.: Pathological fibrinolysis.
BRIT.MED.BULL. 1964, 240
- 114.) SHIRAI, T.: Die fibrinolytische Aktivität des Blutes.
VERH.DTSCH.GES.INN.MED. 69, 912 (1963)

- 115.) SOKAL, G.: Plaquettes sanguines et structure du caillot. Etude morphologiques et thrombelastographiques.
EDITION ARSCIA, S.A. (Bruxelle) 1960
- 116.) SOKAL, G.: Thrombelastographie according to Hartert.
ACTA CLIN.BELG. 16, 121 (1961)
- 117.) SPAET, T.H., Horawitz, H.I., Zucker-Franklin, D., Cintroh, J., Biesenski, J.J.:
Reticuloendothelial clearance of blood thromboplastin in rats.
BLOOD 17, 196 (1961)
- 118.) STACHER, A.: Das Stauungsthrombelastogramm.
THROMBOS.DIATHES.HAEMORRH. 13, 257 (1965)
- 119.) STEFANOVIĆ, S., Rolović, Z., Janić, M., Glidzić, L.:
L'activité fibrinolytique du plasma dans les cirrhoses du foie.
PROC.VIII CONGR.SOC.HAEMATOL.Wien 1961, S. 449
- 120.) STREICHELE, D.F., Herschlein, H.J.:
Untersuchungen über die Fibrinolyse bei Äquivalenten des Sanarelli-Schwarzman Phänomens in der Geburtshilfe.
THROMBOS.DIATHES.HAEMORRH. 18, 580 (1965)
- 121.) STUART, R.K., Ream, V.J., Thomas, D.P.:
Platelet aggregation in cirrhosis.
CLIN.RES. 15, 288 (1967)
- 122.) VAN DE LOO, J., Schmiesing, G.:
Faktoren des fibrinolytischen Systems bei Lebererkrankungen.
THROMBOS.DIATHES.HAEMORRH. 14, 580 (1965)
- 123.) VERS RAETE, M., Vermylen, C., Vermylen, J., Vandenbroeck, J.:
Excessive consumption of blood coagulation components as cause of hemorrhagic diathesis.
REVIEWS 38, 899 (1965)

- 124.) VINAZZER, H.: Der Einfluß von Heparin auf die akute Verbrauchskoagulopathie und die nachfolgende Hyperkoagulämie- eine tierexperimentelle Studie
THROMBOS.DIATHES.HAEMORRH. 19, 255 (1968)
- 125.) WALTHER, G., Volhard, E.:
Die Normalwerte der Thrombelastographie im Vollblut.
MEDIZINISCHE 17, 651 (1955)
- 126.) WEBER, E., Malessa, S., Lasch, H.G.:
Veränderungen der freien Thrombozyten-nukleotide beim Sanarelli-Schwarzman-Phänomen.
THROMBOS.DIATHES.HAEMORRH. 9, 304 (1963)
- 127.) WINKELMANN, G.: Fehlermöglichkeiten bei der Beurteilung von Thrombelastogrammen.
FOLIA HAEMAT. (Frankfurt) 2, 102 (1958).

Freundlichen Dank der med. techn. Assistentin
Frau K. M e r s c h für die Hilfe bei der Er-
arbeitung der Methodik und für wertvolle Hinweise
für die technische Ausführung.

LEBENS LAUF

Am 21. 8. 1942 wurde ich, Ernst Slavik, als einziges Kind des verstorbenen Priv.-Doz. für Kinderheilkunde Ernst Slavik und seiner Frau Gabriele in Tetschen/Sud. (heute CSSR) geboren.

Die Volksschule besuchte ich in Muldenstein (DDR) und Altshausen (Baden-Wrttbg.).

Anschließend ging ich an das Gymnasium Saulgau, wo ich 1962 das Abitur ablegte.

Mein Medizinstudium führte mich bis zum Physikum nach Erlangen und danach an die Medizinische Akademie Lübeck, wo ich im Juli 1968 mit dem Staatsexamen abschloß.

Dort begann ich auch mit der vorliegenden Arbeit bei Herrn Prof. Dr. med. M.-H. Hörder, setzte sie während einer Famulatur an der Med. Universitätsklinik Gießen fort und beendete den experimentellen Teil während meiner sechsmonatigen Medizinalassistentenzeit an dieser Klinik.

Fünf Monate arbeitete ich auf der chirurgischen Abteilung des St. Josef-Hospitals in Duisburg-Laar.

Augenblicklich bin ich als Medizinalassistent an der Städt. Frauenklinik in Krefeld tätig.

(Ernst Slavik)

